

Int. Cl. C07D499.14//A61K31/43

NUMERO 433.724

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATORIOS LAFARQUIM, S.A.

RESIDENCIA: Avda. de Aragón 18. MADRID-27

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL
INSOLUBLE EN AGUA DE P-CLOROFENOXIISO-
BUTIRIL AMPICILINA".

Prioridad: Patente n.º del

es

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

MEMORIA DESCRIPTIVA

1
5
10
La p-clorofenoxiisobutiril ampicilina es un nuevo derivado del ácido 6-aminopenicilánico que presenta una marcada actividad antibacteriana frente a microorganismos gram-positivos, así como a gram negativos. Así, ha manifestado una notable actividad frente a *Estafilococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus Pumillus*, *Diplococcus pneumoniae*, *pseudomonas aeruginosa*, comparable a la ampicilina é incluso superior en algunos casos.

15
Se ha observado una diferencia notable frente al *bacillus cereus* por lo que se pensó en una posible resistencia a la inactivación por penicilinasa. Esta hipótesis se comprobó realizando pruebas con el enzima "in vitro" resultando ser muy resistente a la acción hidrolizante de este enzima, lo que explica su actividad frente a gérmenes productores de penicilinasa, frente a los que ha resultado ineficaz la penicilina G.

20
Presenta además la propiedad de ser bastante resistente a la acción de los ácidos, lo que permite una mayor estabilidad.

25
Las concentraciones hemáticas encontradas por via intramuscular presentan una curva más prolongada que con la dosis equivalentes de ampicilina y penicilina G sódica, debido al efecto moderador de la eliminación por su acúmulo en pulmón y otros tejidos grasos.

30
Se ha empleado en terapéutica por via oral y rectal en forma ácida y benztatina y por via intramuscular en forma de sal sódica en infecciones humanas, previo antibiograma, confirmándose los resultados obtenidos en las expe-

1 riencias en animales.

Este producto tiene el serio inconveniente de la necesidad de aplicación reiterada cada 4-6 horas. El procedimiento objeto de esta patente es un derivado insoluble en agua de la p-clorofenoxiisobutiril ampilina, p-clorofenoxiisobutiril ampilina alumínica que permite su administración cada 12-24 horas.

5 El producto se obtiene por reacción de p-clorofenoxiisobutiril ampilina o sus sales solubles en el medio de reacción con alcoholatos o sales de aluminio también solubles en el medio de reacción (de preferencia alcohol isopropílico o agua).

10 El producto crudo contiene impurezas que se eliminan por disolución en cloroformo, clarificación de la solución clorofórmica y reprecipitación por adición de eter de petróleo.

15 A continuación damos a título ilustrativo ejemplos del procedimiento objeto de esta invención.

Ejemplo 1

20 Se disuelven 5,4 gr. de p-clorofenoxiisobutiril ampilina en 60 c.c. de alcohol isopropílico. Sobre esta solución se añaden con buena agitación 1,5 gr. de isopropilato de aluminio disueltos en 20 c.c. del mismo disolvente. Se continua la agitación 30 minutos y el sólido se filtra a vacío. Se lava una vez con alcohol isopropílico frío y se seca a temperatura ambiente.

25 Se obtienen unos 4 gr. de p-clorofenoxiisobutiril ampilina alumínica cruda, la cual se purifica según el ejemplo 3.

30 Ejemplo 2

1 Se disuelven 17 gr. de p-clorofenoxiisobutiril
ampicilina sódica en 150 c.c. de agua destilada. A tempe-
ratura ambiente y con buena agitación se añaden 2,4 gr. de
5 cloruro de aluminio hexahidrato disueltos en 50 c.c. de
agua. Se continua agitando 30 minutos y el sólido se fil-
tra o centrifuga eliminando el agua todo lo que se pueda.

 El producto obtenido, mezcla de la sal alumínica
de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina, p-clorofenoxiiso-
butiril ampicilina libre y derivados básicos de aluminio,
10 se deseca a vacío en presencia de un desecante (P_2O_5 , gel
de sílice, etc.) pesa unos 17 gr.

 La mezcla seca, se empasta en unos 150 c.c. de
éter sulfúrico y se agita durante 1 hora con lo cual se
elimina la p-clorofenoxiisobutiril ampicilina libre.

15 Se filtra a vacío y se lava con éter sulfúrico.
Se obtienen unos 12 gramos.

Ejemplo 3

 La p-clorofenoxiisobutiril ampicilina alumínica
cruda obtenida según los ejemplos anteriores se disuelve
20 en cloroformo (3 c.c./1 g.).

 La solución clorofórmica se filtra para eliminar
cualquier sólido insoluble y la solución filtrada se vier-
te lentamente con agitación sobre 3 volúmenes de éter de
petróleo de bajo p.e. enfriado previamente.

25 Se agita 30 minutos más y se filtra a vacío y se
lava con éter de petróleo. Se seca a vacío.

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1

1. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina caracterizado porque los productos reaccionantes son p-clorofenoxiisobutiril ampicilina o sus sales solubles y un derivado de aluminio soluble en el medio de reacción.

5

10

2. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina e isopropilato aluminico en relación molar 3/1 y el medio de reacción es alcohol isopropilico.

15

3. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de una sal alcalina de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina y cloruro de aluminio en relación molar 3/1 en medio acuoso.

20

4. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua de p-clorofenoxiisobutiril ampicilina según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto se purifica por disolución en cloroformo, eliminación de impurezas insolubles en este medio y reprecipitación por adición de éter de petróleo.

25

30

1
5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL INSOLUBLE EN AGUA DE P-CLOROFENOXIISO BUTIRIL AMPICILINA.

5
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 de Enero de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30