

7

182707



182707

MEMORIA DESCRIPTIVA

para un primer Certificado de Adición por: = Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483" que se refieren a = UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARACIONES PARA LA TERAPEUTICA POR PENICILINA" a favor de la firma, THE MARCELLE FLEISCHMANN FOUNDATION, Inc., residente en Baltimore - Maryland - (EE.UU.) 111, East Redwood Street. =

=====

El presente certificado de adición se refiere a una mejora del procedimiento para la obtencion de preparaciones farmacéuticas y más particularmente a preparaciones para la penicilina-terápia, objeto de la patente principal número 182.483.

5 El método más común de administrar la penicilina ha sido el de introducir dicha penicilina en disolución salina fisiológica o en agua por vía intramuscular. Este método no ha sido completamente satisfactorio, ya que da por resultado tener elevados niveles de penicilina en la sangre que duran solo períodos breves de tiempo y que
10 exigen inyecciones frecuentes. Los inconvenientes que de este método se derivan para el paciente lo mismo que para el personal administrador de la penicilina son evidentes. Otro inconveniente se halla en el hecho de que la penicilina en disolución salina fisiológica carece de estabilidad y pierde su actividad durante el almacenaje, de
15 modo particular a temperaturas elevadas. Además de los defectos anteriores, el método en cuestión ha actuado en algún sentido como obs_

182707



2. -

título en la determinación de la dosis óptima y del período de tiempo necesario para el tratamiento.

Se han hecho numerosos intentos para eliminar los inconvenientes anteriores, pero ninguno de ellos ha llegado a un resultado completamente satisfactorio. Así el método intravenoso intermitente da también por resultado cantidades o niveles transitorios elevados y requiere repetidas punciones en las venas. El procedimiento intravenoso constante, si bien mantiene un nivel satisfactorio, resulta dificultoso para el paciente y envuelve la posibilidad de una trombosis. La infusión subcutánea constante, la infusión a gotas intramuscular continua, la infusión a gotas en la médula espinal, todas ellas resultan inconvenientes para el paciente y hasta la fecha no han conseguido normalizarse.

Uno de los objetos del presente invento es proporcionar preparados farmacéuticos conteniendo penicilina más prácticos que los que hasta el presente se han tenido disponibles. Otro objeto del presente invento es proporcionar preparados farmacéuticos conteniendo penicilina, que después de administrados produzcan niveles satisfactorios de penicilina en la sangre durante períodos extensos. Otro objeto del invento es proporcionar preparados farmacéuticos conteniendo penicilina que conserven su actividad durante largos períodos particularmente cuando están almacenados, ya a la temperatura del local ya a temperaturas elevadas. De modo más específico constituye un objeto del presente invento proporcionar una composición farmacéutica estable conteniendo penicilina en un vehículo substancialmente anhidro de cera y aceite de cacahuet muy refinado.

Estos objetos se consiguen mezclando un vehículo anhidro caliente de cera en aceite de cacahuet bien con penicilina cristalina, por ejemplo sodio-penicilina o potasio-penicilina, bien con penicilina amorfa, por ejemplo calcio-penicilina, con lo cual se obtiene una composición farmacéutica que comprende dichos componentes y la

182707



3. -

cual es capaz de producir niveles satisfactorios de penicilina en la sangre durante largos períodos y es más estable que las composiciones antes existentes.

5 En la práctica del invento, un aceite de cacahuet, esterilizado y altamente refinado, se calienta a una temperatura de 40° a 45° C. Separadamente se calienta cera blanqueada y esterilizada U.S.P. a una temperatura de aproximadamente 50° a unos 55° C hasta que forme un líquido claro y luego se mezcla con ella el aceite caliente de cacahuet. La mezcla íntima en fusión de los componentes puede favorecerse
10 se agitando en un depósito caliente o por medio de un mezclador mecánico. El derivado de la penicilina se coloca en un agitador mecánico, en estado tan pulverizado como sea posible, y luego se agrega la mezcla clara y líquida de cera y aceite de cacahuet, a una temperatura de próximamente 50° a 55° C. El derivado penicilínico y el vehículo
15 de aceite y cera se mezclan hasta obtener una suspensión completamente homogénea. La composición es suficientemente líquida después de calentada durante tres a cinco minutos a 55-60° C, de manera que puede tomarse de un frasco tapado con caucho con una aguja de calibre n° 18 o 19, y después de dejarla enfriar a la temperatura del local
20 (aproximadamente 25° C), puede inyectarse con una del n° 20.

El aceite de cacahuet empleado es altamente refinado y contiene la cantidad mínima de humedad, no mayor de 0,05 por ciento, y de materiales fácilmente oxidables. Antes de hacer la composición, el aceite de cacahuet debe esterilizarse. Esto puede lograrse filtrando el
25 aceite por un filtro Seitz, pasandolo luego a través de un filtro constituido por seis capas de gasa estéril, o por un filtro de vidrio concrecionado, y calentando después el aceite para esterilizarlo. Esta última fase puede realizarse encerrando el aceite de cacahuet en un autoclave a una presión de 17-20 libras de vapor durante aproximadamente 20 a 30 minutos.
30

La cantidad de cera empleada viene limitada principalmente aten

182707



4. -

diendo a la viscosidad con relación al producto final. Se han logra-
do resultados favorables con vehículos de aceite de cacahuet y cera
en los que el contenido de cera oscila desde 0,60 a 4,80 por cien-
to en peso. Si el contenido de cera se aumenta sustancialmente más
5 allá del límite superior señalado, las composiciones obtenidas resul-
tan demasiado viscosas para el uso práctico, y además, se ha descu-
bierto que el aumentar dichas cantidades carece de efecto alguno so-
bre la prolongación de la acción de la penicilina. El contenido pre-
ferido de cera se halla entre 3,2 a 4,8 por ciento en peso y dentro
10 de este orden puede variarse la cantidad según la actividad del deri-
vado penicilínico empleado. Se ha descubierto que dentro de este ór-
den dado se deben de emplear porcentajes de cera más altos con deri-
vados de penicilina dotados de elevada potencia. Además del aceite
de cacahuet, se ha descubierto en la práctica que pueden utilizarse
15 otros aceites distintos del mismo, por ejemplo aceite de sésamo, acei-
te de oliva, aceite de avena, aceite de semilla de algodón y también
aceites animales o aceite mineral, para producir una acción prolonga-
da de la penicilina.

En la práctica se ha descubierto que actúan de modo análogo la
20 sodio-penicilina o potasio-penicilina cristalizadas y la calcio-peni-
cilina amorfa. Pueden emplearse derivados penicilínicos de cualquier
potencia requerida, pero se prefiere utilizar los productos más poten-
tes disponibles para producir en la sangre niveles satisfactorios de
penicilina durante períodos de tiempo lo más largos posibles. Se han
25 preparado composiciones del derivado penicilínico en un vehículo de
cera y aceite de cacahuet en dosis del derivado penicilínico de 300
a 500, de 600 a 800 y de 900 a 1.000 o más unidades por milígramo pa-
ra la penicilina amorfa y hasta de 1.660 unidades por milígramo para
la penicilina cristalina, valores que son mucho más satisfactorios
30 que los de todas las composiciones de penicilina hasta ahora utiliza-
bles. La cantidad óptima aparente de penicilina que puede suspender

182707

5. -



se en cera y aceite de cacahuet y que todavía resulta satisfactoria bajo el punto de vista de la viscosidad y de la acción terapéutica prolongada, es aproximadamente de 300 miligramos en suficiente cera y aceite de cacahuet para obtener un volumen de un centímetro cúbico.

5 Aunque es preferible emplear la cantidad máxima señalada, puede aplicarse también con buenos resultados la de 175 a 300 miligramos. La cantidad máxima de 300 miligramos del derivado penicilínico ocupa un volumen de aproximadamente 0,2 centímetros cúbicos y por consiguiente se mezcla con aproximadamente 0,8 centímetros cúbicos del vehículo de cera y aceite de cacahuet para obtener un volumen de un centímetro cúbico. Se ha descubierto que se absorbe una cantidad relativamente constante de penicilina por cada centímetro cúbico de mezcla de penicilina y aceite de cacahuet y cera y que aumentando el número de centímetros cúbicos de la dosis solo se logran ligeras prolongaciones adicionales, aunque se presenta un aumento apreciable en la altura del nivel de penicilina en la sangre.

15 Se ha realizado un análisis químico extenso con las composiciones antes descritas. Se preparó una mezcla de calcio-penicilina cera y aceite de cacahuet con penicilina cálcida dotada de una potencia de 300 a 400 unidades por milígramo, empleando en el vehículo 3,2 en peso de cera. Un centímetro cúbico de esta preparación, conteniendo un total de 100.000 unidades, produjo un nivel máximo de penicilina en la sangre de 0,312 unidades por centímetro cúbico de sangre y niveles titulables durante aproximadamente diez horas después de la inyección. La presencia de penicilina en la orina pudo comprobarse durante 27 horas después de la inyección. Una mezcla de calcio-penicilina, cera y aceite de cacahuet, preparada con una dosis de calcio-penicilina de 600 a 800 unidades por milígramo y 4,0 por ciento en peso de cera, proporcionó una preparación conteniendo 200.000 unidades por centímetro cúbico. Una inyección intramuscular de un centímetro cúbico de esta preparación produjo un nivel máximo de pe

182707

6.



nicilina en la sangre de 1,25 unidades por centímetro cúbico de san-
gre, aproximadamente cuatro horas después de la inyección, y un nivel
en la sangre en exceso de 0,039 unidades durante más de 16 horas des-
pués de la inyección. La presencia de penicilina en la sangre pudo
comprobarse durante 96 horas después de la inyección.

El siguiente cuadro, CUADRO I, presenta los niveles de penicili-
na en la sangre producidos en cincuenta casos gracias a una sola in-
yección intramuscular de 300.000 unidades de penicilina cálcica en
4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, contenida en
1 centímetro cúbico.

C U A D R O I

Niveles de penicilina en la sangre producidos por
una sola inyección intramuscular de 300.000 unida-
des de calcio-penicilina en 4,8 por ciento en peso
de cera en aceite de cacahuet, contenida en 1 cm³.

Tiempo después de la inyección

Caso Nº	1/2 h.	4 h.	8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	Duración del nivel titula- ble (0.039 unidades cm ³) Horas
	<u>Unidades/cm³</u>							
1	0.156	0.625	0.625	0.312	0.156	0.078	0.078	24
2	0.321	0.156	0.078	0.156	0.078	0.156	0.156	24
3	0.625	2.50	0.312	0.312	0.156	0.039	0.039	24
4	1.25	1.25	1.25	0.078	0.078	0.078	0.078	24
5	1.25	1.25	0.625	0.625	0.156	0.078	0.078	24
6	0.625	1.25	1.25	0.312	0.078	0.039	0.000	20
7	1.25	1.25	0.312	0.312	0.156	0.078	0.039	24
8	1.25	0.625	0.312	0.312	0.078	0.078	0.078	24
9	2.50	2.50	0.625	0.078	0.039	0.039	0.000	20
10	0.156	0.625	0.312	0.312	0.156	0.156	0.078	24
11	0.312	2.50	2.50	0.312	0.039	0.039	0.039	24

182707

7. -



C U A D R O I

Niveles de penicilina en la sangre producidos por una sola inyección intramuscular de 300.000 Unidades de calcio-penicilina en 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, contenida en 1 cm³.

Tiempo después de la inyección

Caso No.	1/2 h.	4 h.	8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	Duración del nivel titula
								ble (0.039 unidades cm ³)
								horas
								Unidades/cm ³
12	0.625	0.625	0.312	0.156	0.078	0.078	0.039	24
13	0.312	0.625	0.312	0.078	0.039	0.000	0.000	16
14	0.625	1.25	1.25	0.156	0.039	0.039	0.078	24
15	0.625	1.25	0.625	0.078	0.000	0.000	0.000	12
16	0.078	0.156	0.078	0.625	0.312	0.078	0.078	24
17	0.312	2.50	1.25	0.078	0.078	0.000	0.000	16
18	0.078	0.078	1.25	0.039	0.039	0.039	0.156	24
19	0.312	0.625	0.625	0.312	0.039	0.039	0.039	24
20	0.156	0.625	0.156	0.156	0.156	0.156	0.312	24
21	0.078	0.078	0.156	0.078	0.000	0.000	0.000	12
22	0.156	0.625	0.312	0.078	0.078	0.078	0.039	24
23	0.625	0.625	0.312	0.156	0.078	0.039	0.039	24
24	2.50	1.25	0.156	0.312	0.156	0.039	0.000	20
25	0.312	1.25	0.156	0.078	0.156	0.078	0.039	24
26	0.312	0.625	1.25	0.156	0.078	0.000	0.000	16
27	0.156	0.625	0.156	0.078	0.078	0.039	0.000	20
28	1.25	1.25	1.25	0.312	0.039	0.000	0.000	16
29	0.156	0.078	0.078	0.078	0.078	0.078	0.039	24
30	0.312	1.25	0.625	0.156	0.078	0.039	0.000	20

182707



C U A D R O I

Niveles de penicilina en la sangre producidas por una sola inyección intramuscular de 300.000 unidades de calcio-penicilina en 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, contenida en 1 cm³.

Tiempo después de la inyección

Caso Nº	1/2	4 h.	8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	Duración del nivel titula- ble (0.039 unidades cm ³)
								horas
	<u>Unidades/cm³</u>							
31	0.312	1.25	0.625	0.039	0.039	0.078	0.039	24
32	0.312	0.625	0.625	0.078	0.039	0.000	0.000	16
33	0.625	1.25	0.625	0.078	0.000	0.039	0.000	20
34	0.625	1.25	0.625	0.078	0.039	0.078	0.039	24
35	0.312	0.625	0.312	0.156	0.078	0.039	0.078	24
36	0.312	0.625	0.625	0.312	0.039	0.039	0.078	24
37	0.625	0.625	2.50	0.078	0.156	0.078	0.039	24
38	0.156	0.156	0.156	0.156	0.039	0.078	0.078	24
39	0.078	0.156	0.039	0.156	0.039	0.078	0.156	24
40	0.312	1.25	0.625	0.312	0.039	0.039	0.078	24
41	0.312	0.312	0.625	0.625	0.312	0.156	0.078	24
42	0.625	1.25	0.625	0.156	0.078	0.039	0.039	24
43	0.625	0.625	0.625	0.312	0.156	0.039	0.039	24
44	0.156	1.25	0.312	0.312	0.039	0.039	0.156	24
45	0.312	0.625	0.625	0.312	0.156	0.156	0.156	24
46	1.25	1.25	0.312	0.312	0.078	0.039	0.039	24
47	0.625	0.625	0.312	0.312	0.078	0.156	0.078	24
48	2.50	1.25	0.156	0.312	0.156	0.039	0.000	20
49	0.625	1.25	0.625	0.078	0.000	0.000	0.000	12
50	0.625	1.25	0.625	0.078	0.039	0.078	0.039	24

Además de los cincuenta casos anteriores, 35 demostraron que los niveles comprobables se conservaron más de 24 horas, 7 de ellos



demonstraron esta conservación durante 20 horas, 5 durante 16 horas, y 3 durante 12 horas, habiendo sido este último período el más breve que se observó en la retención de los niveles. El nivel más bajo determinable como se puede deducir del CUADRO I, es de 0,039 unidades por cm^3 .

Se ha demostrado el efecto sobre los niveles máximos de penicilina en la sangre y sobre la ligera prolongación de la acción de la penicilina, producida, inyectando 1, 2 y 3 centímetros cúbicos de calcio-penicilina en 3,2 por ciento de cera en aceite de cacahuet, conteniendo 100.000, 200.000 y 300.000 unidades respectivamente. Un nivel máximo de penicilina en la sangre de 0,312 unidades por centímetro cúbico de sangre, se alcanzó de 2 á 4 horas después de la inyección y un nivel en exceso de 0,039 unidades se mantuvo durante aproximadamente 10 horas con una inyección de un centímetro cúbico conteniendo 100.000 unidades. Una inyección de dos centímetros cúbicos conteniendo 200.000 unidades produjo un nivel máximo de penicilina en la sangre de 1,25 unidades por centímetro cúbico, aproximadamente 6 horas después de la inyección, y un nivel en la sangre en exceso de 0,039 unidades por centímetro cúbico, continuado durante 14 horas. La inyección de tres centímetros cúbicos conteniendo 300.000 unidades produjo un nivel máximo de penicilina en la sangre de 1,25 unidades por centímetro cúbico, aproximadamente 4 horas después de la inyección y un nivel en exceso en la sangre de 0,039 unidades por centímetro cúbico comprobado durante solo 15 horas.

Efectos semejantes pueden lograrse empleando/cristalinas de penicilina, por ejemplo sodio-penicilina y potasio-penicilina.

Así, del mismo modo que la calcio-penicilina amorfa, se prepararon 300.000 unidades de estas sales cristalinas, esto es, en 4,8 por ciento de cera y de aceite de cacahuet, contenida en un centímetro cúbico. La viscosidad de las mezclas resultantes conteniendo sodio-

182707



10. 2

penicilina cristalina o potasio-penicilina cristalina se ha encontrado que a la temperatura del local puede compararse con la de las mezclas correspondientes conteniendo calcio-penicilina amorfa. A este respecto puede observarse que al llevar a la práctica el presente invento, la viscosidad preferida de la penicilina en mezcla de cera y aceite de cacahuet, debe ser tal que la mezcla no fluya a la temperatura del local (25° C), ya que las preparaciones viscosas son las que producen en la sangre niveles de penicilina que perdura 24 horas. En la práctica se ha comprobado que las preparaciones que son líquidas a la temperatura del local, de ordinario producen niveles comprobables durante solo 12 a 16 horas.

Alrededor de 500 pacientes con varios tipos de infecciones, tratados del modo usual con penicilina, recibieron una o dos inyecciones intramusculares de 300.000 unidades de la composición del presente invento constituida por penicilina cristalizada, cera y aceite de cacahuet. Aproximadamente la mitad recibió la mezcla con sodio-penicilina cristalina y la otra mitad la potasio-penicilina cristalina. La mayor parte de los clientes recibió una sola inyección de 300.000 unidades por una sola vez en 24 horas. A los que se les propinaron dos inyecciones cada día las recibieron a intervalos de 12 horas. Estos pacientes estuvieron unos de pie y otros en cama. Algunos de esos individuos recibieron su inyección a las 4-5 P.M. aproximadamente en lugar del tiempo usual de 9 A.M. En la práctica se ha descubierto que esto constituye un factor muy importante en la terapia.

Los ensayos penicilínicos de la sangre se realizaron a intervalos de 30 minutos y 4 horas durante 24 horas o a las 24 horas. Esto se ejecutó por lo menos en 150 pacientes que recibieron la sodio-penicilina cristalina y en un número aproximadamente igual de pacientes que recibieron la potasio-penicilina cristalina en mezcla con cera y aceite de cacahuet. Del número total se determinaron por lo

182707



11. -

menos 50 niveles en la sangre durante las 24 horas a los intervalos antes señalados, y el resto se determinó a las 24 horas. Los niveles máximos y mínimos ordinarios en la sangre en las primeras 12 horas se encontraron entre 0,156 y 2,5 unidades por centímetro cúbico.

5 Los niveles de 2,5 unidades se descubrieron media hora después de la inyección. Durante las siguientes 12 horas los niveles máximos y mínimos estuvieron entre 0,039 y 0,156. El valor de 0,039 unidades es un valor aproximado que ordinariamente indica un nivel entre 0,039 y 0,078. Los resultados de estos estudios demuestran que el 90 por
10 ciento de los 300 pacientes tuvo en la sangre un nivel de penicilina de 0,039 unidades por centímetro cúbico o más elevado a las 24 horas después de la inyección, mientras que con la mezcla de calcio-penicilina amorfa, cera y aceite de cacahuet aproximadamente el 70 al 75
15 por ciento de los pacientes presentaron dichos niveles por igual período de tiempo.

Con la mezcla conteniendo sal cristalina de penicilina se comprobó que los pacientes que se examinaron frecuentemente durante el día y no poseían niveles comprobables a las 24/^{horas,} de ordinario los poseían a las 20 horas. Solo un paciente ocasional no demostró un nivel comprobable durante 24 horas.
20

El siguiente cuadro, CUADRO II, contiene los resultados demostrativos obtenidos con mezclas de penicilina, cera y aceite de cacahuet, conteniendo penicilina sódica cristalina y penicilina potásica cristalina.

182707 12.-



C U A D R O II

Inyección intramuscular única de 300.000 unidades de penicilina cristalina en 4,8 por ciento de cera en aceite de cacahuet, contenida en 1 cm³

Tiempo de la inyección	min.	H O R A S					
		30	4	8	12	16	20
		Unidades por cm ³ de suero					
	5.	1.25	0.624	0.156	0.039	0.078	0.078
	1.25	2.5	0.312	0.156	0.156	0.078	0.078
4 p.m.	1.25	0.624	0.156	0.156	0.624	0.624	0.078
4 p.m.	1.25	0.624	0.312	0.078	0.156	0.156	0.624
	1.25	1.25	0.624	0.156	0.156	0.312	0.039
	2.5	1.25	0.624	0.156	0.039	0.039	0.078
	2.5	1.25	0.312	0.312	0.156	0.078	0.039
4 p.m.	2.5	1.25	0.312	0.156	0.078	0.039	0.039
	0.624	0.624	0.312	0.078	0.039	0.078	0.039
	5.	1.25	0.624	0.156	0.312	0.156	0.078
	2.5	1.25	0.624	0.156	0.039	0.039	0.078
4 p.m.	2.5	1.25	0.312	0.312	0.156	0.078	0.039
	2.5	1.25	0.312	0.156	0.078	0.039	0.039
	0.624	0.624	0.312	0.078	0.039	0.078	0.039
4 p.m.	5.	1.25	0.624	0.156	0.312	0.156	0.078
	5.	1.25	0.624	0.156	0.039	0.078	0.078
4 p.m.	1.25	2.5	0.312	0.156	0.156	0.078	0.078
4 p.m.	1.25	0.624	0.156	0.156	0.624	0.624	0.078
4 p.m.	1.25	0.624	0.312	0.078	0.156	0.156	0.624
4 p.m.	5.	5.	1.25	0.312	0.156	0.078	0.078
4 p.m.	1.25	1.25	0.624	0.156	0.156	0.312	0.039
4 p.m.	1.25	0.624	0.624	0.624	0.312	0.156	0.078
	1.25	2.5	0.624	0.312		0.078	0.078

Cuando no se indica otra cosa, las inyecciones se dieron a 9 A.M. próximamente.

182707

13. - 2



C U A D R O II (Continuación)

Inyección intramuscular única de 300.000 unidades de penicilina cristalina en 4,8 por ciento de cera en aceite de cacahuet, contenida en 1 cm³

Tiempo de la inyección	Min.	H O R A S					
	30	4	8	12	16	20	24
				Unidades por cm ³ de suero			
	0.624	0.624	0.156	0.078	_____	0.078	0.039
	0.624	0.624	0.156	0.078	_____	0.078	0.039
	2.5	_____	_____	_____	0.312	0.156	0.039
	2.5	_____	_____	_____	0.312	0.156	0.039
	_____	0.312	_____	_____	_____	_____	0.078

15 Cuando no se indica otra cosa, las inyecciones se dieron a 9 A.M. próximamente.

Con referencia al CUADRO II puede advertirse que las observaciones referentes al tiempo de la inyección de la mezcla de penicilina, cera y aceite de cacahuet han sido de notable interés. En ciertos casos se observó que cuando un paciente recibía una inyección de la preparación a las 9 A.M., a las 16 a 20 horas (de ordinario a las 4-5 A.M.) después de la inyección, aparecía un descenso en el nivel de la sangre y subsiguientemente una elevación a las 24 horas. Esto ocurre no solo mientras el paciente está en cama, sino cuando existe la menor cantidad de actividad muscular. Además existía entonces tendencia a una menor absorción de penicilina en este tiempo por el lado de la inyección intramuscular. Por consiguiente, existe aquí una situación en la que simultáneamente no solo es más pequeña la cantidad de penicilina aprovechable, sino que también se presenta una absorción reducida. Fué por tanto conveniente reducir los niveles en la sangre cuando las preparaciones se propinaron a las 4-5 P.M. o después. Con este régimen resultaban disponibles cantidades adecuadas de penicilina durante el período de míni-

182707



14. - 2.4.41

ma actividad muscular y se tenía más penicilina utilizable durante las siguientes 12 horas después de la inyección cuando existe la cantidad máxima de actividad muscular. Un descenso en el nivel de la sangre solo ocurre alrededor de las 4-5 horas A.M., pero todavía existe la conveniente penicilina. Las actuales observaciones indican ser conveniente que las inyecciones de la preparación del invento se propinen en la última parte del día, esto es, a las 4 P.M., o después, para obtener los niveles óptimos de penicilina. Esto es particularmente cierto al tratarse de pacientes deambulantes, ya que la cantidad máxima de actividad muscular se presenta durante el día y al tiempo en que debe existir en los músculos más cantidades adecuadas de penicilina. Para los pacientes en cama es preferible utilizar el mismo tiempo (4 P.M. o después) para la inyección, aunque aquí no existe tan gran diferencia en los niveles producidos en la sangre, probablemente debido al hecho de que un paciente en la cama tiene menor actividad muscular durante todo el día.

No se explica claramente por qué con la mezcla de penicilina cristalizada, cera y aceite de cacahuet tienen más pacientes un nivel durante 24 horas después de la inyección que con la mezcla de penicilina amorfa, cera y aceite de cacahuet, aunque parece probable que la causa sea la mayor cantidad de la fracción de la penicilina G contenida en la sal cristalina. Esto indica la observación de que ciertas tandas de penicilina amorfa, cera y aceite de cacahuet, que estaban muy enriquecidas en la fracción G, produjeron en la sangre niveles numéricamente comparables a los de la composición de penicilina cristalina, cera y aceite de cacahuet.

Los pacientes tratados con el material cristalino respondieron tan bien a esta mezcla como a la de la composición amorfa o a la penicilina acuosa. Entre los pacientes con sífilis, que se trataron en la etapa anterior, el tiempo de desaparición del espiroquete y de curación del chancro fueron comparables a los de los pacientes

182707



15. -

tratados con penicilina acuosa o con la composición de penicilina amorfa, cera y aceite de cacahuet.

De lo anteriormente dicho se desprende claramente la ventaja de emplear dosis de un centímetro cúbico de sodio- o potasio-penicilina cristalina o de calcio-penicilina no cristalina, todas las cuales sales demuestran la potencia más elevada posible en un vehículo de 4,8 por ciento de cera en aceite de cacahuet, ya que una dosis diaria de 300.000 unidades contenida en un centímetro cúbico de la citada preparación habrá de mantener un nivel de penicilina en la sangre durante unas 24 horas, que sea el indicado para todas las infecciones a excepción de las muy graves. Los individuos cuyo peso es de 100 libras o menor pueden recibir 3.000 unidades por libra y mantendrán en su sangre niveles adecuados de penicilina durante unas 24 horas. Para infecciones extremadamente graves se pueden propinar 300.000 unidades en un centímetro cúbico a intervalos de 12 horas para mantener continuamente en la sangre un nivel de penicilina de 0,312 a 1,25 unidades por centímetro cúbico de sangre. Pueden alcanzarse niveles extraordinariamente elevados de penicilina en la sangre empleando inyecciones intramusculares de dos, tres y cuatro centímetros cúbicos de sales de penicilina en un vehículo de 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, conteniendo un total de 600.000, 900.000 y 1.200.000 unidades respectivamente, aunque materialmente no se prolonga la duración de la acción de la penicilina. Estas inyecciones producen en la sangre niveles máximos de penicilina de 2,5 a 10 unidades por centímetro cúbico, de sangre, una a diez horas después de la inyección, y durante más de 24 horas después de la inyección se mantienen en la sangre niveles de penicilina de un mínimo de 0,078 unidades. Puede descubrirse la penicilina en la orina durante aproximadamente las 144 horas siguientes a las inyecciones.

A este respecto debe aquí hacerse resaltar que empleando sales cristalinas de penicilina, por ejemplo sodio-penicilina o potasio-

182707

16.



5 penicilina, puede emplearse un exceso de 300.000 unidades. Con estas sales no se requiere ningún aumento en la concentración de cera por encima de las 600.000 unidades o más. Las sales cristalinas de penicilina son estables en estado seco pulverizado. En disolución acuosa no son más estables que la penicilina amorfa. Las sales cristalinas son tan estables en el vehículo aceite-cera como lo son en estado pulverizado.

10 Las preparaciones farmacéuticas aquí descritas pueden emplearse para tratar infecciones gonocócicas, pneumocócicas, estafilocócicas y otras que respondan a la penicilina en disolución salina fisiológica. Estas preparaciones no causan, además, trastorno alguno a los pacientes, a no ser un ligero dolor debido a la presión, y una sola inyección diaria produce un efecto hasta ahora solo logrado por ocho o más inyecciones diarias de penicilina en disolución salina o en agua. Los estudios clínicos no han revelado gran efecto secundario sobre el pulso en ningún caso, y los estudios hematológicos, incluido el tiempo de sangría, de coagulación y de protombina, tampoco han revelado efectos perjudiciales. Los estudios microscópicos y macroscópicos de los tejidos en el sitio de la inyección presentan resultados que no difieren de los encontrados en el sitio de la inyección de cualquier medicación en aceite. Las ampollas o frasquitos conteniendo la mezcla de penicilina, cera y aceite de cacahuet se deben poner durante tres a cinco minutos bajo el grifo de agua caliente a 56-60° C, La preparación se agita a intervalos de manera que todo el material se caliente íntimamente. Entonces la mezcla puede tomarse con una aguja de calibre 18 o mayor en una jeringa Luer-Lok y se dejará enfriar a la temperatura del local antes de la inyección. Es completamente innecesario volver a calentar la jeringa. Para la inyección intramuscular se debe emplear una aguja de calibre 20. La mezcla de penicilina, cera y aceite de cacahuet no debe introducirse en la aguja de calibre 20 mientras esta aguja está metida en el músculo,

15

20

25

30

182707



17. - 2

ya que la mezcla endureciéndose ocasionalmente en la aguja hace difi-
cultosa la inyección. Solo deberá utilizarse una aguja y una jeringa
completamente secas. Hay disponibles tubos conteniendo 300.000 unida-
des en un centímetro cúbico de la mezcla normal, los cuales facilitan
5 la administración de esta mezcla.

La estabilidad de estas preparaciones es elevada y puede manten-
nerse a 37° C por lo menos durante nueve meses sin pérdida de poten-
cia, mientras que la penicilina en disolución salina fisiológica o
en agua comienza a perder potencia a los cinco días a la misma tempe-
10 ratura. A la temperatura del local la mezcla de sal penicilina, cera
y aceite de cacahuet del presente invento puede almacenarse por lo
menos durante un año sin deteriorarse. Además tampoco se deteriora
la mezcla de calcio-penicilina, cera y aceite de cacahuet durante 24
a 36 horas a 56° C o durante dos horas a 100° C. Las sales cristali-
15 nas de penicilina en cera y aceite de cacahuet no presentan deterio-
ro alguno en más de 128 horas a 100° C de calor seco. Por consiguien-
te las mezclas del invento pueden almacenarse, en una cámara frigorí-
fica o nevera a la temperatura del local o a una temperatura de 37° C
sin perjuicio alguno.

20 Los resultados anteriores demuestran que la acción de la penici-
lina puede prolongarse grandemente por inyección intramuscular de la
mezcla de sal penicilínica, cera y aceite de cacahuet. Se ha descu-
bierto también que estas mezclas pueden administrarse a los pacientes
por vía bucal y que producen niveles terapéuticos en la sangre con
25 resultados clínicos satisfactorios.

La función de la cera en la presente composición parece ser la
de un efecto protector sobre la sal penicilínica empleada, impidien-
do la absorción excesivamente rápida de dicha sal. Se ha descubierto
en la práctica que la cera es un elemento necesario de la presente
30 composición, ya que inyecciones de 300,000 unidades de las sales pe-
nicilínicas en aceite de cacahuet sin cera se ha comprobado que produ-

18 2707



18. -

cen niveles adecuados en la sangre durante solo unas seis horas.

Aunque anteriormente se ha indicado que el aceite de cacahuet es el vehículo oleoso preferido para la cera, también se ha sugerido que pueden utilizarse otros aceites como el de avena, el de sésamo, el de semilla de algodón y también aceite mineral, con cualquier variación de la proporción de cera que se encuentre necesaria para lograr la prolongación perseguida de la sal penicilínica. Sin embargo, también puede emplearse aceites de origen animal. De modo general para los fines del presente invento puede emplearse un aceite de cualquier origen que posea una viscosidad cinemática a 100° F no superior a 42 centistokes aproximadamente.

Debe entenderse también que el invento no se limita a las sales específicas de penicilina aquí descritas, esto es, a la sodio-penicilina cristalina, a la potasio-penicilina cristalina y a la calcio-penicilina amorfa, las tres sales que en la actualidad pueden adquirirse en el comercio. Sin embargo los datos y ejemplos antes aducidos solo se han traído para que sirvan de ejemplo, siendo lo esencial del invento la incorporación de una sal penicilínica disponible a la mezcla de cera y aceite antes explicada.

Por consiguiente es evidente que el invento puede emplearse con componentes diversos, por ejemplo diferentes sales de penicilina y diferentes vehículos oleaginosos con la viscosidad especificada, si bien se prefiere el vehículo de aceite de cacahuet. De lo que antecede se comprende fácilmente que el invento puede sufrir modificaciones fáciles para los entendidos en la materia según lo exijan las condiciones de empleo dadas y que por consiguiente se pretende y se desea comprender dentro del objeto del invento tales modificaciones y cambios en cuanto pueden ser necesarias para adaptarlo a las diversas condiciones y empleos, como se define en las siguientes notas.

==

182707

19.



N o t a

La presente patente, consta de las siguientes reivindicaciones:

1. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483- que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en un vehículo de cera y aceite de cacahuet comprendiendo las etapas de incorporar aceite estéril y caliente de cacahuet a cera estéril, líquida y clara; de revolver la mezcla caliente resultante de cera y aceite de cacahuet en estado líquido y claro con una sal de penicilina; en agitar la mezcla resultante mientras está caliente hasta que la sal penicilínica se disperse homogéneamente a través de la cera y el aceite de cacahuet, y en enfriar después la dispersión resultante.

2. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro de cera y un aceite con una viscosidad cinemática no superior a 42 centistokes aproximadamente, hallándose presente la sal de penicilina en cantidades eficaces para mantener en la sangre un nivel de penicilina de un valor predeterminado en períodos prolongados de tiempo, cerca por lo menos de las 24 horas siguientes a la inyección intramuscular de la composición.

3. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro de cera y un aceite con una viscosidad cinemática no superior a 42 centistokes aproximadamente, hallándose presente la sal de penicilina en la proporción de aproximadamente 175 a 300 miligramos de la sal en una can

182707



20. - 2

tividad del vehículo suficiente para elevar el volumen de la composición a un centímetro cúbico.

5 4. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro de 3,2 a 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet en la proporción de aproximadamente 175 a 300 miligramos de la sal penicilínica en una cantidad del vehículo suficiente para elevar el volumen de la composición
10 a un centímetro cúbico.

15 5. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en dosis de 600 a 800 unidades por milígramo en un vehículo anhidro de 3,2 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, en la proporción de aproximadamente 300 miligramos de la sal penicilínica por aproximadamente 0,8 centímetros cúbicos del indicado vehículo.

20 6. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en dosis de 900 a 1.000 unidades por milígramo en un vehículo anhidro de 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, en la proporción de aproximadamente 300 miligramos de sal penicilínica por aproximadamente 0.8 centímetros cúbicos del indicado vehículo.
25

30 7. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina seleccionada del grupo constituido por sodio-penicilina cristalina, potasio-penicilina cristalina y cal_

182707



21. -

5 cio-penicilina amorfa en un vehículo anhidro formado por sustancialmen-
te 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, hallándose
presente la sal penicilínica en una cantidad suficiente para propor-
cionar al menos 300.000 unidades de penicilina por cada centímetro
cúbico de la composición.

10 8. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, consti-
tuidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro compuesto de
cera y aceite de cacahuet proporcionado para producir un vehículo no
fluido a 25° C pero que adquiere fluidez a 37° C próximamente, hallán-
dose presente la sal penicilínica en proporciones adecuadas para pro-
ducir un número predeterminado de unidades de penicilina por cada cen-
tímetro cúbico de la composición.

15 9. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituí-
das por una sal de penicilina en un vehículo anhidro compuesto de
4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, hallándose pre-
20 sente la sal de penicilina en una cantidad adecuada para producir
al menos 300.000 unidades de penicilina por cada centímetro cúbico
de la composición.

25 10. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo
reivindicado en el punto 4, caracterizadas por que la sal penicilí-
nica es calcio-penicilina.

30 11. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo
reivindicado en el punto 4, caracterizadas por que la sal penicilí -



nica es sodio-penicilina cristalina.

5 12. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo reivindicado en el punto 4, caracterizadas por que la sal penicilínica es potasio-penicilina cristalina.

10 13. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo reivindicado en el punto 8, caracterizadas por que la sal penicilínica es calcio-penicilina.

15 14. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo reivindicado en el punto 8, caracterizadas por que la sal penicilínica es sodio-penicilina cristalina.

20 15. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - según lo reivindicado en el punto 8, caracterizadas por que la sal penicilínica es potasio-penicilina cristalina.

25 16. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro compuesto por un soloide protector de la sal de penicilina y por un aceite con una viscosidad cinemática no superior a 42 centistokes aproximadamente.

30 17. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por calcio-penicilina en un vehículo anhidro de cera y aceite de

18 2707



23. -

cacahuet en la proporción de aproximadamente 175 miligramos por aproximadamente 300 miligramos de la indicada calcio-penicilina en una cantidad del vehículo suficiente para poner el volumen de la composición a un centímetro cúbico.

5

18. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por sodio-penicilina cristalina en un vehículo anhidro de cera y aceite de cacahuet en la proporción de 175 a 300 miligramos próximamente de la sodio-penicilina en una cantidad del vehículo suficiente para poner el volumen de la composición a un centímetro cúbico.

10

19. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por potasio-penicilina cristalina en un vehículo anhidro de cera y aceite de cacahuet en la proporción de aproximadamente 175 a 300 miligramos próximamente de la potasio-penicilina en una cantidad del vehículo suficiente para poner el volumen de la composición a un centímetro cúbico.

15

20. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por una dispersión esencialmente homogénea de una sal de penicilina en cera y aceite de cacahuet, conteniendo dicha composición sal penicilínica suficiente para proporcionar al menos 300.000 unidades de penicilina en cada centímetro cúbico de composición.

21. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina - constituidas por una dispersión esencialmente homogénea de una sal de pe-

182707



24. 2 MP

nicilina en un vehículo anhidro de 4,8 por ciento en peso de cera en aceite de cacahuet, conteniendo dicha composición sal penicilínica suficiente para proporcionar al menos 300.000 unidades de penicilina en cada centímetro cúbico de composición.

5 22. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina cera y un aceite con una viscosidad cinemática de 42 centistokes próximamente, hallándose presente la penicilina en cantidades terapéuticamente eficaces y hallándose presente la cera en cantidades eficaces para producir en la sangre niveles satisfactorios de penicilina durante prolongados períodos de tiempo.

10 23. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una dispersión uniforme y una sal de penicilina y cera en un aceite.

15 24. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por una sal de penicilina en un vehículo anhidro de cera y un aceite vegetal, siendo las proporciones de sal de penicilina y de cera adecuadas para mantener en la sangre un nivel de penicilina de un valor predeterminado durante períodos prolongados de tiempo hasta aproximadamente 24 horas.

20 25. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obtención de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, constituidas por 175 miligramos aproximadamente a 300 miligramos aproximadamente de una sal de penicilina en un vehículo anhidro de aproximadamente 4,8 por ciento en peso de cera en un aceite vegetal, en la

25

30

182707

25. -



proporción aproximada de 300,000 unidades de la sal penicilínica por 0,8 centímetros cúbicos próximamente del vehículo.

26. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
5 ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina -, consti-
tuídas por aproximadamente 175 miligramos a 300 miligramos aproxima-
damente de una sal de penicilina en un vehículo anhidro de próximamen-
te 4,8 por ciento en peso de cera en un aceite vegetal, en la propor-
ción aproximada de 300.000 unidades de la sal penicilínica por 0,8
10 centímetros cúbicos próximamente del vehículo.

27. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 182.483 - que se refieren a - Un procedimiento para la obten-
ción de preparaciones para la terapéutica por penicilina -

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

15 La cual consta de veinticinco hojas, foliadas y escritas a má-
quina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Marzo de 1948.