

**185490**

cuerpo. La rápida eliminación de la penicilina por excreción en la orina hace difícil mantener niveles terapéuticos excepto cuando la droga es administrada por inyección intravenosa constante o por frecuentes inyecciones intramusculares. Como resultado de ello se produce un derroche económico inherente a la dosificación excesiva, y una cantidad considerable de molestias y perjuicios a causa de la hospitalización necesaria para las inyecciones intravenosas o intramusculares a intervalos frecuentes. De ahí la necesidad de algún método de retrasar la absorción con el mantenimiento consiguiente de niveles terapéuticos en la sangre durante períodos de tiempo más prolongados.

En el pasado los esfuerzos que se han hecho para prolongar la acción terapéutica de la penicilina han sido disminuyendo la rapidez de absorción o retardando la excreción desde el cuerpo. Se han propuesto varios métodos para retardar la absorción de inyecciones intramusculares. Los que han tenido más éxito de estos métodos han sido el uso de emulsiones de penicilina-aceite, mezclas de penicilina-aceite-pectina, mezclas de penicilina-gelatina en combinación con un vasoconstrictor, mezclas de penicilina y alumbre, y mezclas de penicilina-cera de abejas-aceite. También se han hecho diversas propuestas para retardar la velocidad de excreción de la penicilina del cuerpo, tales como la inyección simultánea de diodrast y ácido para-aminohipúrico. El ácido benzoico administrado oralmente se ha sugerido asimismo como medio para determinar la supresión renal de la excreción de la penicilina, sien-



185490

do destoxificado el ácido benzoico en el hígado normal por conjugación con glicina para formar ácido hipúrico, que es excretado selectivamente por los canáliculos renales.

5 De acuerdo con el invento se crea un método de producir una sal procaínica de penicilina, tal como penicilina G, que comprende hacer reaccionar una sal de penicilina con una sal de procaína para obtener una sal procaínica de penicilina en forma cristalizada.

10 Se logrará una comprensión mejor del invento haciendo referencia a los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I

15 1 gr. de penicilina sódica se disuelve en 5 ml. de agua y se extrae con éter dietílico a pH de 2-2.5. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato sódico. A la solución etérea ácida de penicilina se le añade un 30% en volumen de acetona. Luego se añade a pH 6.5 base procaínica en éter. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante 5 minutos obteniéndose cristales de penicilina procaínica. La penicilina procaínica cristalizada se re-
20 tira por filtración, se lave con éter y acetona, y se seca bajo un alto vacío.

Recuperación: 94% de recuperación total de la penicilina inicial.

Ensayo yodométrico: 1.020 u.O. por milígramo.

Ensayo biológico: 1000 u.O. por milígramo.

25 EJEMPLO 2.

1 gr. de penicilina sódica se disuelve en 20 ml. de agua destilada; 0.8 gr. de hidrócloruro de procaína se di-



1 85490

seuelven en 5 ml. de agua y se añaden a la solución acuosa de penicilina sódica. Se obtienen cristales de penicilina procaínica.

Recuperación: 83% total
5 Yodométrico: 1000 u.O. por milígramo
Ensayo biológico: 1000 u.O. por milígramo

Se comprenderá que pueden introducirse variaciones en los procedimientos de los ejemplos anteriores. Por ejemplo, pueden añadirse otros disolventes distintos de la acetona a la solución etérea de penicilina del ejemplo 1. Tales disolventes incluyen etanol, propanol y butanol. También pueden usarse para disolver una sal de penicilina otros disolventes orgánicos tales como acetato de amilo, acetato metilamílico, y metil isobutilcetona, en lugar del éter dietílico especificado en el ejemplo 1.

Los productos de este invento pueden administrarse por cualquiera de los métodos usuales y en cualquiera de los vehículos usuales empleados actualmente. Así, las nuevas sales de penicilina pueden inyectarse con aceite de cacahuete y cera de abejas, aceite de cacahuete y pectina, o con aceite de cacahuete solo. También pueden administrarse oralmente en forma de tabletas, píldoras o en cápsulas, del tipo de gelatina blanda o del tipo de gelatina dura. En general, cualquiera de los métodos conocidos actualmente empleados para la administración de antibióticos es aplicable a las nuevas sales de este invento.

Aunque el presente invento ha sido descrito con



185490

referencia a realizaciones y ejemplos particulares, será evidente a los técnicos que pueden hacerse variaciones y modificaciones de este invento y que puede llevarse a cabo una sustitución por equivalentes sin apartarse por ello del espíritu y alcance del invento.

5

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 27 de Octubre de 1947, bajo el número 782.466, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial, y a los derivados de los Decretos de Moratoria del 7 de Febrero y 4 de Julio de 1947.

10

----- N O T A -----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

15

1º. Un método de producir una sal procaínica de penicilina, tal como penicilina G, caracterizado por hacer reaccionar una sal de penicilina con una sal de procaína para obtener una sal procaínica de penicilina en forma cristalizada.

20

2º. Un método según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por que la reacción se efectúa en solución acuosa.

3º. Un método según se reivindica en el punto 1º.,



948

185490

caracterizado por que la sal de penicilina se extrae primero desde solución acuosa con un disolvente orgánico, siendo añadida entonces a la misma una solución de la sal de procaína en un disolvente orgánico.

5 4.º. Un método de producir una sal procaínica de penicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a - 7 OCT. 1948

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes