

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N



186907

186907

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SUSPENSIONES ACUOSAS DE PENICILINA", a favor de Don Enrique Bassas Grau, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, Paseo de Gracia, nº 12.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas de penicilina.

Más concretamente es aplicable a la transformación de la penicilina sódica comercial, para su transformación en sal insoluble cristalina, procurando que la cristalización tenga lugar fuera del frasco de penicilina y evitando la formación de cristales de gran tamaño que obstruyan las agujas o impidan el deslizamiento del émbolo en el momento de la inyección.

5.

10.

Con el invento se logra transformar con verdadero éxito la actual penicilina sódica comercial en un producto de utilización perfecta, que aventaja a lo que hasta la fecha ha sido objeto de estudio y aplicación.

15.

Es sabido que, en la técnica de los tratamientos con penicilina, se trata de lograr un nivel útil de la misma en



186907

el suero, de una manera continuada durante todo el proceso de administración.

Para llegar a este ideal se han seguido diversos métodos; entre ellos señalamos los siguientes:

5. a).- inyección intravenosa intermitente.- tiene inconvenientes por las muchas venipunturas.
- b).- inyección intravenosa continua.- requiere vigilancia del enfermo y peligro de tromboflebitis.
- c).- inyección intramuscular intermitente,-con penicilina previamente disuelta en solución glucosada o salina.- pueden espaciarse las inyecciones según la dosis hasta llegar a 6 horas.
10. d).- inyección intramuscular continua.- presenta dificultades técnicas de aplicación.

- Es, pues, ventajoso el empleo de preparaciones retardadoras, y ya en 1944, Romansky y Kittman, propusieron a este fin el empleo de la penicilina cálcica suspendida en una mezcla de aceite de sésamo o cacahuete, con un 4'8% de cera blanca de abejas. Con el uso de esta fórmula se ha espaciado la administración en 12 horas para 300.000 U. y en 24 para 600000.

15. 20. Esta fórmula, que ha sido extensamente utilizada en el extranjero, requiere envases especiales y jeringas apropiadas para su administración.

- Para evitar estos inconvenientes se han ideado métodos que permiten su empleo, asociado con la penicilina corriente previamente disuelta en agua destilada o solución salina. Este método, el más utilizado hasta la fecha en nuestro país, posee la desventaja de que, en vez de tratarse de una suspensión cristalina en aceite, se trata de una emulsión de solución acuosa, lo que implica una absorción más acelerada de penicilina, en relación con la fórmula de Romansky, que
25. 30.



86907

llega casi a la mitad de tiempo.

Aparte de estos inconvenientes existen otros que obligan a desaconsejar su empleo, tales como dificultad de preparación, aparición de nódulos dolorosos, el enquistamiento del aceite, el embolismo oleoso, etc.

5.

Se han tratado de evitar estos inconvenientes con mezclas retardadoras, inhibidores de la excreción y, finalmente, con la formación de sales insolubles de penicilina.

10.

Este último método constituye un nuevo aspecto de la resolución del problema, ya que representa el método ideal para prolongar el nivel de la penicilina en el suero.

Hasta el momento actual se han sintetizado dos sales insolubles de penicilina, a saber: a).- Penicilina - Aluminio; b).- Penicilina-procaína.

15.

El compuesto penicilina-procaína representa en su aplicación un notable avance en la terapéutica penicilínica, ya que permite conseguir niveles terapéuticos no superados. La penicilina-procaína, en contraposición con las sales sódicas, potásicas y cálcicas, es bastante insoluble en los medios orgánicos, difundiéndose de una manera muy lenta.

20.

Hasta hace pocos meses la penicilina-procaína se presentaba en forma cristalina, mantenida en suspensión en aceite de sésamo, con objeto de retardar aún más su acción.

25.

Modernamente, con objeto de retardar más la reabsorción del vehículo, se emplean suspensiones en aceite de sésamo o cacahuete, al que se ha añadido un 2% de estearato o monoestearato de aluminio.

30.

Como novedad reciente debe señalarse la introducción de la sal procaínica de la penicilina en suspensión acuosa. Las ventajas de este procedimiento son, entre otras, las si-



186907

guientes: No contiene aceite, evitándose con é llo los perjuicios derivados del empleo de este vehículo.

5. La penicilina-procaína en suspensión acuosa se expende en ampollas que contienen la sal procaínica desecada, incorporada a un polvo de coloide hidrófilo para mantener la suspensión cuando se le añade agua o solución salina.

Esta preparación puede considerarse como el medio ideal para la acción terapéutica perfecta, pero su precio elevado hace que sea inaccesible al público en general.

10. En nuestro país solamente se importa la penicilina en forma de sal sódica amorfa o la penicilina G cristalizada, no pudiéndose por é llo disponer de aquella excelente medicación.

15. Sin embargo, de la perfección que indicamos en tal producto, existen inconvenientes prácticos dignos de tener en cuenta, tales como: la frecuencia con que los cristales mantenidos en suspensión obstruyen las agujas (aún las de calibre más amplio), o impiden el libre deslizamiento del é mbolo en el momento de la inyección.

20. La presente invención tiene, pues, por objeto, obtener la preparación ideal antes indicada, a partir de la penicilina sódica comercial, actualmente en venta en nuestro país, transformando adecuadamente su método de preparación para lograr efectos terapéuticos en forma idéntica a los de los preparados extranjeros. Además, en la invención, se elimina el inconveniente de la presencia de los cristales anteriormente citados, ya que la cristalización tiene lugar en el interior del organismo, una vez inyectada, resultando así una notable mejora sobre los preparados extranjeros.

25. 30. La invención abarca tres fases preparatorias:



186907

- a).- Transformación de la penicilina sódica-comercial en sal cristalina insoluble.
- b).- Logro de la cristalización fuera del frasco de penicilina, en el interior del organismo.
5. c).- Evitación de la formación de cristales de gran tamaño, dentro de la jeringa de inyección.

Para la primera fase se parte de la presencia de una ampolla preparatoria, de capacidad de 1 cc., con agua bidestilada, con 0,10 gr. de citrato sódico como agente estabilizador, y utilizar el contenido de esta ampolla para aspirar en él la penicilina disuelta. Esta ampolla corresponde a la dosificación para cada fracción de 200.000 U. de penicilina.

Otra ampolla de 1 cc., contiene la solución cristalizante, cuya solución se prepara con 0,14 de clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol; 0,05 grs. de gelatina y 0,05 de glicerina con respecto a 1 cc. de agua destilada como solvente.

Una vez incorporada la penicilina a la primera ampolla, se aspira con una jeringa, haciéndose entrar después el contenido de la segunda ampolla, con lo cual se logran:

1).- la transformación de la penicilina corriente en sal insoluble cristalizada (clorhidrato de para amino-benzoil-dietil-amino-etanol o clorhidrato de quinina.

2).- Iniciar esta cristalización en el interior de la jeringa, en el preciso momento de ser administrada, mediante un vehículo solubilizante (solución de citrato sódico) y otro cristalizante, para mezclar en el interior de la jeringa.

3).- Evitar la formación de cristales de gran tamaño, mediante adición de gelatina, y retardar la cristalización mediante la adición de glicerina, de forma que ésta tenga lugar preci-

186907



samento en el organismo, una vez inyectada.

El proceso operatorio es como sigue:

EJEMPLO I, para la transformación de la penicilina sódica comercial en sal cristalina insoluble.

5. Se disuelve la penicilina corriente en una solución acuosa de cloruro de para -amino-benzoil-dietil-amino-etanol (procaína) y citrato sódico, en la proporción siguiente: para cada 100.000 unidades de penicilina corriente se emplea una solución acuosa de 0,7 grs. de clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol, en 1 cc. de agua destilada.

Transformación intermedia, para impedir la cristalización en el frasco de penicilina.

EJEMPLO II

15. Antes de realizar la mezcla según el ejemplo anterior, se procede a disolver previamente la penicilina en una jeringa que contenga medio cc. de agua destilada por cada 100.000 U. o fracción, aspirando la penicilina dentro de dicha jeringa; una vez dentro se aspira a continuación una solución de 0,025 grs. de citrato sódico; 0,035 de cloruro de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol en 1/2 cc. de agua destilada.

Dentro de los casos descritos, lograr la formación solamente de pequeños cristales, procediendo según la siguiente fase operatoria complementaria: EJEMPLO

25. Se incorpora a la mezcla según el ejemplo II, un 5% de gelatina plasma, o pirrolidona polivinílica, con lo cual el tamaño de los cristales es mínimo.

30. Se hace retardar la cristalización de forma que, una vez mezcladas en el interior de la jeringa la solución acuosa de penicilina y la solución cristalizante (ejemplo II), me-

1869076



dianete adición de un 5% de glicerina, con lo cual la cristalización tiene ahora lugar dentro del organismo inyectado.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de ejecución que las citadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, ser efectuada en los aparatos y medios más adecuados, con los tiempos, proporciones y temperaturas de reacción más apropiados a cada caso: por entrar todo éllo dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas de penicilina, caracterizado esencialmente por el hecho de transformar la penicilina sódica comercial o similar, en sal insoluble cristalizada de efectos terapéuticos retardados, cuya transformación se realiza en el preciso momento de su utilización, valiéndose a este fin de la acción del clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol o de las sales de quinina.

2ª.- Un procedimiento según la anterior reivindicación, en el cual la cristalización de la sal insoluble tiene lugar fuera del frasco de la penicilina, iniciándose dentro de la jeringa de inyección.

1869075



5. 3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el que la formación de los cristales se realiza en tamaño pequeño, mediante la adición a la solución cristalizante de una solución de gelatina, plasma, o pirrolidona polivinílica, por ejemplo un 5% de gelatina.
10. 4ª.- Un procedimiento según las precedentes reivindicaciones, en el cual se logra un retardo en la cristalización, suficiente para que ésta tenga lugar dentro del organismo, una vez inyectada, por la agregación al contenido de la jeringa de un 5% de glicerina, todo ello referido a 100.000 U. de penicilina tratada, o fracción.
15. 5ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, en el cual, como característico, se reivindica un vehículo cristalizante compuesto, preferentemente, por clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol, en 0,07 grs., de gelatina (reductora del tamaño de los cristales), 0,05 grs. y glicerina (retardadora de esta cristalización), 0,05 grs., en agua destilada en cantidad suficiente para 1 cc., relativo para cristalizar 100.000 U. de penicilina, pudiendo igualmente utilizarse otras concentraciones.
20. 6ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 5ª, en el que la penicilina comercial se incorpora al contenido solubilizante alojado preferentemente en la jeringa de inyección, aspirando seguidamente el líquido de solución cristalizante, con incorporación de lo reivindicado en las reivindicaciones 3ª y 4ª, todo realizado en el propio instante de su aplicación terapéutica.
25. 7ª.- Un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas de penicilina.
30. Según se describe y reivindica en la presente memoria



186907

descriptiva, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola.

Madrid, a 5 de febrero de 1949.

ENRIQUE BASSAS GRAU.

p.a. JAIME IVERN

D. D.