

P - 8224

1.923

"Reguleret Podning"



1950

193361

193361

10 JUN. 1950

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LÖVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 19 Brønshøjvej, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR PRECIPITADOS CRISTALINOS DE UNA COMBINACION DIFICILMENTE SOLUBLE ADECUADA PARA INYECCIONES DE PENICILINA Y BASES ORGANICAS, ESPECIALMENTE LA LLAMADA PROCAINA-PENICILINA".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Los primeros preparados de penicilina empleados para inyecciones eran soluciones de las sales sódicas y potásicas de penicilina. El uso de estos pre-



193361

parados daba por resultado concentraciones en la sangre relativamente altas, y en la mayoría de los casos, innecesariamente altas; pero por otra parte, esta concentración sólo podía mantenerse corto tiempo, y era preciso repetir
5 la inyección varias veces al día para mantener concentraciones de actividad terapéutica.

Para que tanto el enfermo como el médico puedan evitar las desventajas de las inyecciones frecuentemente repetidas, se ha intentado hacer preparados de penicilina de efecto prolongado.
10

Un principio que ha sido muy adecuado para este objeto es la preparación de combinaciones de penicilina difícilmente solubles en los líquidos del cuerpo y que pueden inyectarse como sustancias. Entre las combinaciones de penicilina difícilmente solubles, son especialmente
15 adecuadas las sales de penicilina con ciertas bases orgánicas, especialmente la base orgánica procaína (ester dietilamino etílico del ácido p-amino-benzoico). Estas combinaciones pueden inyectarse intramuscularmente, suspendidas en aceite o agua.
20

Pero, como era de esperar, el tamaño y la forma de las partículas son de gran importancia, porque, por ejemplo, no pueden inyectarse partículas grandes ya que la aguja de inyecciones se obstruiría, y las partículas muy pequeñas se reabsorben demasiado rápidamente, de modo que no se consigue el efecto prolongado que se busca.
25 La forma de la partícula es también de importancia, sobre



1950

193361

todo durante la inyección, porque las partículas más bien largas (cristales aciculares) son muy propensas a obstruir la aguja de inyecciones.

La sal procaínica de penicilina, la llamada procaína-penicilina, puede producirse añadiendo una solución acuosa de hidrocloreuro de procaína a una solución acuosa de una de las sales de penicilina, o bien una solución de la procaína libre en un disolvente orgánico, tal como acetato amílico, puede añadirse a una solución de penicilina libre en el mismo disolvente o en otra compatible con él. De manera análoga pueden prepararse las sales de penicilina con otras bases orgánicas adecuadas al efecto.

Quando se usan estos métodos, la procaína-penicilina se recupera siempre como cristales aciculares, y es sólo en menor grado posible regular el tamaño de los cristales.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de precipitados cristalinamente adecuados para inyección de una combinación difícilmente soluble de penicilina y bases orgánicas, por la cual es seguro que la forma cristalina no será alargada. Además es posible, según el invento, regular dentro de amplios límites el tamaño de los cristales, así como es posible obtener un producto muy homogéneo en cuanto a dicho tamaño.

Los preparados obtenidos según el invento



193361

5 pueden usarse directamente para la producción de suspensiones adecuadas para inyección, al paso que los preparados obtenidos por los métodos conocidos se han de triturar, lo cual implica pérdidas y el riesgo de infectar el preparado.

10 El detalle característico del presente método, es que soluciones acuosas de una sal soluble de penicilina y de la base en cuestión se mezclan en presencia de un número predeterminado de gérmenes de cristales. Al juntarse los componentes de la reacción, sobreviene un constante crecimiento de los gérmenes de cristales presente, y modificando el número de dichos gérmenes es posible regular el tamaño final de los cristales. Al aplicar el método es posible o bien cesar de añadir uno de los dos componentes de reacción a una cantidad dada del material de injerto cuando se ha obtenido el deseado tamaño de cristal o bien calcular la cantidad de precipitado correspondiente a una cantidad dada de material de injerto, y suspender la adición cuando se ha añadido una cantidad correspondiente de los componentes de reacción.

25 Para poder obtener el efecto deseado con la máxima certeza posible, aparece además ser ventajoso usar una suspensión de gérmenes de cristales, de la cual se han separado aquéllos cuyos tamaños está demasiado próximo al de los cristales del producto final, así como gérmenes demasiado pequeños para permitir una cuenta segura.

Si se desea producir procaína-penicilina



193361

y obtener un producto de un tamaño de cristal con preferencia comprendido entre 90 y 150 μ , pueden usarse unos 300.000 millones de gérmenes de tamaño inferior a 45 μ por cada kg. de penicilina usado. Si por otra parte se
5 desea un tamaño comprendido entre 50 y 100 μ para la mayor parte de los cristales, el mismo puede obtenerse según el invento usando unos 400.000 millones de gérmenes del citado tamaño por kg. de penicilina empleado. El material de injerto es con preferencia procaína-penicilina, el
10 cual, sin embargo, puede producirse por trituración.

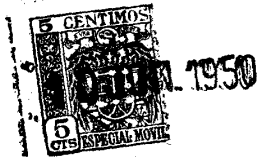
Parece que una aglomeración del material de injerto da por resultado la formación de partículas mayores en el producto final. Según el invento, esto puede impedirse añadiendo un agente dispersador a la fase desde la cual
15 tiene lugar la cristalización. Un ejemplo de este agente es el "Tween 80", producido y vendido por la "Atlas Powder Comp.", Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América.

A continuación se ilustrará con ejemplos el invento.

20

Ejemplo I

Para producir el material de injerto, 60 g. de procaína-penicilina, se trituran durante cuatro horas en un molino de bolas, junto con una solución acuosa de un agente dispersante, después de lo cual el producto tritu-
25 rado se diluye con agua hasta 1500 cm³ y se sedimenta repetidas veces hasta que el tamaño de cristales está comprendido entre 0 y 45 μ . La sedimentación puede realizarse



193361

separando primero material que tenga un tamaño de partículas superior a 45 μ . Esto se hace en uno o más procesos de sedimentación separando la parte de sedimentación más rápida cierto tiempo después de iniciar el proceso de sedimentación. Luego el material más fino, esto es, el que sedimenta más lentamente, se separa de la parte restante por uno o más procesos de sedimentación de modo que queda un resto compuesto esencialmente de partículas fáciles de observar y contar al microscopio.

10 El número de cristales por cm^3 . se determina luego contando al microscopio. Si se han de evitar ulteriores cuentas de comprobación y determinación del tamaño máximo de partículas, la suspensión sólo puede mantenerse por un tiempo limitado, por ejemplo de un día al siguiente, y entonces sólo por agitación vigorosa.

15 1^o kg. de la sal potásica de penicilina se disuelve en 19 litros de agua, y se produce una solución saturada de procaína-penicilina añadiendo unos 60 g. de hidrocloreuro de procaína y algún agente dispersador, agitanto y filtrando. La solución se pone en un recipiente de precipitación provisto de una camisa refrigerante y de medios agitadores, y se enfría a 10-12°C, después de lo cual se añade en la forma descrita una cantidad del material de injerto, que contiene unos 300.000 millones de
20 cristales. La solución se deja en reposo durante la noche, agitando a fondo. Luego se añaden a gotas 800 g. de hidrocloreuro de procaína, disueltos en 8 litros de agua que
25

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1950

193361

5 contienen 80 g. de agente dispersante, desde un embudo
separador durante unas 6 horas con agitación continua.
Terminada la adición, la suspensión se pasa por un tamiz
mecánico cuya tela tiene una anchura de malla de 75 μ
y está en contacto con cuchillas giratorias que sirven
para distribuir las partículas y limpiar el tamiz. Del lí-
quido tamizado de este modo se separa la sal de procaína
por filtración y se lava en el filtro con agua perfecta-
mente pura hasta reacción de cloruro negativa, y luego se
10 seca. El rendimiento de unos 1300 g. de procaína-penicilina
corresponde a 81% del teórico. La potencia es de 980 a 1000
unidades por mg. y el tamaño de cristales está principal-
mente comprendido entre 80 y 100 μ . En el preparado no pue-
den observarse cristales biculados.

15 Las soluciones de la sal potásica de penici-
lina y de hidrocloreuro de procaína y todos los líquidos
usados para la dilución deben ser estériles y libres de
borra, todos los recipientes y aparatos deben estar este-
rilizadas, y todas las operaciones han de realizarse en
20 condiciones de esterilidad.

Ejemplo 2.

En el método descrito en el ejemplo 1 se
usan 400.000 millones de gérmenes de injerto en vez de
300.000 millones. Así el tamaño de cristales estará princi-
25 palmente comprendido entre 50 y 100 μ .

Esta solicitud, que corresponde a la presen-
tada en Dinamarca el 11 de Junio de 1949, bajo el núme-



JUN. 1950

193361

ro 1972/49, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- O - N O T A - O -

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

1^o. - Un procedimiento para producir cristales adecuados para inyecciones de precipitaciones de una combinación difícilmente soluble de penicilina con una base orgánica, especialmente la llamada procaína-penicilina, caracterizado porque soluciones acuosas de una sal soluble de penicilina y de la base se mezclan en presencia de un número predeterminado de gérmenes de cristales por unidad de peso de la penicilina usada.

2^o. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1^o, caracterizado porque se usa una suspensión de gérmenes de las que se han separado los gérmenes cuyo tamaño está demasiado próximo al de los cristales deseados en el preparado, así como los gérmenes demasiado pequeños para permitir una cuenta segura.

3^o. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1^o o 2^o, caracterizado porque en la producción de procaína-penicilina se usan unos 400.000 millones



193361

de gérmenes de procaína-penicilina por kg. de penicilina.

4^a. - Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1^a a 3^a, caracterizado porque se dispone un agente dispersante en el medio de cristalización.

5^a. - Un procedimiento de preparar precipitados cristalinos de una combinación difícilmente soluble adecuada para inyecciones de penicilina y bases orgánicas, especialmente la llamada procaína-penicilina.

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

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

10 JUN. 1950

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder