



197156

197156

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 MERCK & CO., INC., entidad norteamericana,
establecida en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, Nueva
Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR CRISTALES DE PROCAINA-
BENCILPENICILINA".

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

Este invento se refiere en general a nuevos
preparados terapéuticos y más particularmente a una nueva
forma cristalina de procaína-bencilpenicilina destinada para
su uso en suspensiones parenterales, y a métodos por los cua-



197156

les puede obtenerse esta nueva forma cristalina.

La procaína-bencilpenicilina, combinación formada haciendo reaccionar procaína con bencilpenicilina en proporciones equimoleculares, es valiosa en el tratamiento de varias enfermedades. Como la procaína bencilpenicilina es escasamente soluble en agua y en otros líquidos adecuados para la administración parenteral, se ha propuesto administrar esta combinación en forma de suspensiones.

Sin embargo, la procaína-bencilpenicilina cristaliza normalmente en forma de agujas, y se ha observado que la administración de suspensiones de cristales aciculares de procaína-bencilpenicilina es arriesgada y origina graves dificultades.

En una jeringa llena de una suspensión de cristales aciculares de procaína-bencilpenicilina, se observa usualmente obstrucción cuando se aplica presión al émbolo de la jeringa. Así, la administración de una suspensión de esta clase es siempre molesta y aumenta considerablemente la incomodidad del enfermo.

Hemos descubierto ahora que es posible preparar una nueva forma cristalina de procaína-bencilpenicilina, y que en esta forma dicha sustancia es especialmente adecuada para la administración parenteral de suspensiones de esta combinación.

Los nuevos cristales de procaína-bencilpenicilina preparados con arreglo a nuestro invento, son de forma poliédrica o de platillo, que es especialmente adaptada pa-



197153

ra pasar por una aguja de jeringa. Así una suspensión de procaína-bencilpenicilina de la forma de un platillo pasa sin dificultad a través de una estrecha abertura de una aguja de inyecciones.

5 Hemos descubierto que el hábito de crecimiento cristalino de la procaína-bencilpenicilina se altera por completo cuando la reacción de procaína con bencilpenicilina se realiza en presencia de un éter de celulosa soluble en agua, tal como metil-celulosa.

10 Aunque se necesita una cantidad muy pequeña de metil-celulosa para la preparación de la nueva forma cristalina de procaína-bencilpenicilina, es siempre ventajoso emplear metil-celulosa en concentración mayor de 0.05%.

15 Cuando se emplean concentraciones más bajas de metil-celulosa, tales como, por ejemplo, 0.02% o menos, se obtiene una mezcla de cristales que contiene la forma de agujas y la forma poliédrica roma. Cuando se utilizan concentraciones superiores a 0.05%, la procaína-bencilpenicilina resultante se recupera siempre en forma de platillos que es
20 especialmente deseable para el uso en suspensiones parenterales. La forma poliédrica roma intermedia que se obtiene usualmente cuando se emplea metil-celulosa en concentración de 0.05% o menos, es menos satisfactoria para su uso en suspensiones parenterales que la forma del platillo.

25 La nueva forma de platillos de los cristales de procaína-bencilpenicilina es de estructura totalmente distinta de los cristales en forma de aguja. La longitud de



19710

Los platillos es del mismo orden que su anchura, al paso que la longitud de las agujas es aproximadamente de 3 a 6 veces mayor que la anchura.

Una comparación de las formas cristalinas antigua y nueva de la procaína-bencilpenicilina se representa en el dibujo adjunto, en el cual la figura 1 muestra una forma de agujas y la figura 2 la nueva forma de platillos.

Al preparar la nueva forma cristalina de procaína-bencilpenicilina en un procedimiento preferido, una sal de bencilpenicilina se hace reaccionar con una sal de procaína. Las sales de procaína que son especialmente adecuadas para esta reacción son las sales solubles en agua, tales como, por ejemplo, el hidrocloreuro de procaína. En las sales de bencilpenicilina que pueden usarse para esta reacción figuran, por ejemplo, la bencilpenicilina sódica, N-etil-piperidina-bencilpenicilina y otras sales análogas. Usualmente es preferible emplear proporciones equimoleculares de procaína y bencilpenicilina. La reacción se realiza con preferencia disolviendo primero una sal de bencilpenicilina en una solución acuosa de metil-celulosa. Una solución de una sal de procaína en metil-celulosa acuosa se añade luego a la solución del bencil-penicilinato y la mezcla de reacción se agita a la temperatura de la estancia. La solución resultante se deja a la temperatura ambiente y al cabo de un corto periodo de tiempo la procaína-bencilpenicilina cristaliza en forma de diminutos platillos planos. Los cristales pueden recuperarse y purificarse por lavado según los



187150

procedimientos ordinarios.

Los ejemplos siguientes ilustran métodos de realizar el presente invento, pero debe entenderse que estos ejemplos se dan por vía de ilustración y no de limitación.

5

Ejemplo I

A una solución de 27.3 g (0.1 mol) de hidrocioruro de procaína en 500 ml de metil-celulosa acuosa al 1%, se añadió a una solución de 35,6 g (0.1 mol) de bencilpenicilinato sódico en 500 ml de metil-celulosa acuosa al 1%, con agitación continua a la temperatura ambiente. Después de un periodo de inducción de unos pocos minutos, el bencilpenicilinato de procaína cristalizó en forma de diminutos platillos planos que se recuperaron por filtración, lavado y desecación.

15

Los cristales se mezclaron con penicilina neutralizada y sodio y se ensayaron inyectándolos en conejos. En 29 ensayos no se observó bloqueo alguno.

20

En un experimento de control comparativo usando una fórmula que contenía la forma acicular, hubo bloqueo en 16 ensayos de 62.

Ejemplo II

25

A una solución 22.3 g (0.05 mol) de N-etil-piperidina-bencilpenicilinato en 250 ml de metil-celulosa acuosa al 0.1%, se añadió con agitación una solución de 13.8 g (0.05 mol) de hidrocioruro de procaína en 250 ml de metil-celulosa al 0.1%. La forma de platillos de la procaína-penicilina, recuperada como en el ejemplo I, pesó 22.0 g.



19715

Ejemplo 3

5 A una solución de 273 mg. (0.01 mol) de hidrocioruro de procaína en 5 ml de metil-celulosa acuosa a 0.05%, se añadió una solución de 356 mg (0.001 mol) de bencilpenicilinato sódico en 5 ml de metil-celulosa acuosa al 0.05%. Los cristales resultantes del bencilpenicilinato de procaína se comprobó al microscopio que consistían en una mezcla de platillos y formas poliédricas romas

Ejemplo 4

10 Procediendo como en el ejemplo 3, pero usando metil-celulosa a concentración entre 0.01 y 0.02%, se comprobó que los cristales de bencilpenicilinato de procaína consistían en una mezcla de formas poliédricas romas y agujas.

Ejemplo 5

15 Se preparó una fórmula usando 2 g de platillos de procaína-penicilina G, 425 mg de sal potásica de penicilina G, 133 mg de citrato sódico anhidro y 32 mg de carboxi-metil-celulosa sódica anhidra. Esto se preparó para un frasco de 5 dosis, al cual se añadieron 4.5 cm³ de agua, y el todo se
20 agitó, dando por resultado 6.4 cm³ de una suspensión acuosa. La suspensión contenía 300.000 unidades de procaína-penicilina G y 100.000 unidades de penicilina potásica G por cm³.

25 La formula se preparó en condiciones de esterilidad, empleando sólidos esterilizados, y se mezcló en un vaso de acero inoxidable.

La formulación ha dado resultados favorables sin bloqueo, usada en animales.



1951

19715

Las diversas formas de cristales se compararon por mediciones físicas. Las mediciones dimensionales de dos preparados de promedio de forma de agujas y de la nueva forma de platillos son como siguen:

	<u>Agujas</u>	<u>Peso medio</u>	<u>% del número total</u>	<u>Peso relativo</u>
	<u>Campo (n)</u>			<u>FDA%</u>
5	5.1-	3.92	52.2	14.4
	15-29	5.62	34.2	31.3
	30-49	7.09	10.2	21.2
10	50-69	13.5	2.1	12.6
	70-99	15.0	0.4	3.7
	100-149	20.0	0.9	16.6
	<u>Platillos</u>			
	<u>Campo (n)</u>	<u>Peso medio</u>	<u>% del número total</u>	<u>Peso relativo</u>
				<u>FDA%</u>
15	5-14	5-14	68.0	6.8
	15-29	15-29	13.9	7.6
	30-49	30-49	10.1	17.8
	50-69	50-69	5.3	21.2
	70-99	70-99	3.8	30.7
20	100-149	100-149	0.9	15.8

^aFDA Procedimiento de la Administración Federal de Drogas, descrito en "Ensayos y métodos de ensayo y certificación de antibióticos", vol. I, sección 141.7 (D): mediciones de partículas de penicilina.

25 Varios cambios y modificaciones en el procedimiento anterior se les ocurrirán a los profesionales, y en la medida en que dichos cambios y modificaciones como en la



197156

finalidad de las reivindicaciones anexas debe entenderse que constituyen parte del invento.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 31 de Marzo de 1950, bajo el número 153.244, 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:

10 1º. - Un procedimiento de preparar cristales de procaína-bencilpenicilina en forma de platillos, que comprende hacer reaccionar una sal de procaína con una sal de bencilpenicilina, realizándose la reacción en presencia de metil-celulosa.

15 2º. - Un procedimiento de preparar cristales de procaína-bencilpenicilina en forma de platillos, que comprende hacer reaccionar hidrocloreto de procaína con una sal de bencil-penicilina, realizándose la reacción en una solución acuosa que contiene por lo menos 0.05% de metil-celulosa.



197154

3^a. - Un procedimiento de preparar cristales de procaína-bencilpenicilina en forma de platinillos, que comprende hacer reaccionar cantidades aproximadamente equimoleculares de hidrocioruro de procaína y una sal de bencilpenicilina, realizándose esta reacción en una solución acuosa de metil-celulosa.

4^a. - Un procedimiento de preparar cristales de procaína-bencilpenicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, ilustrado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A.

Alfredo de Eizaburu
Por Poder

2292

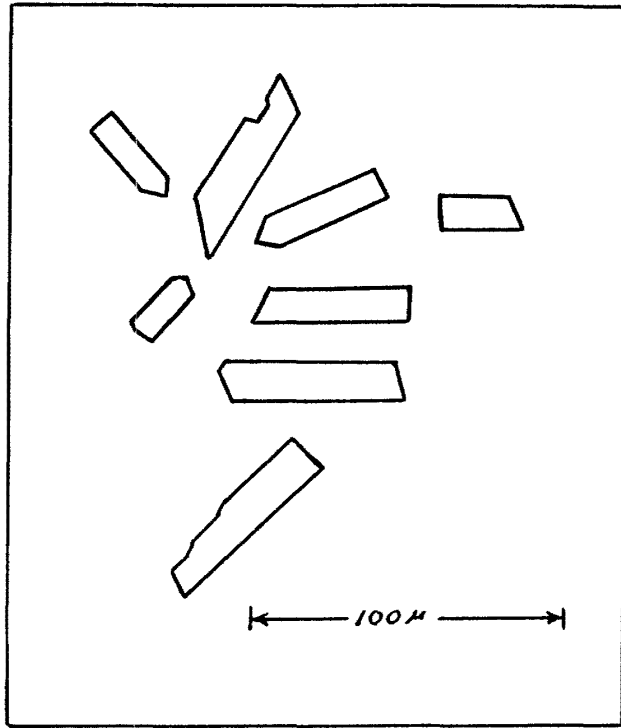


FIG. 1

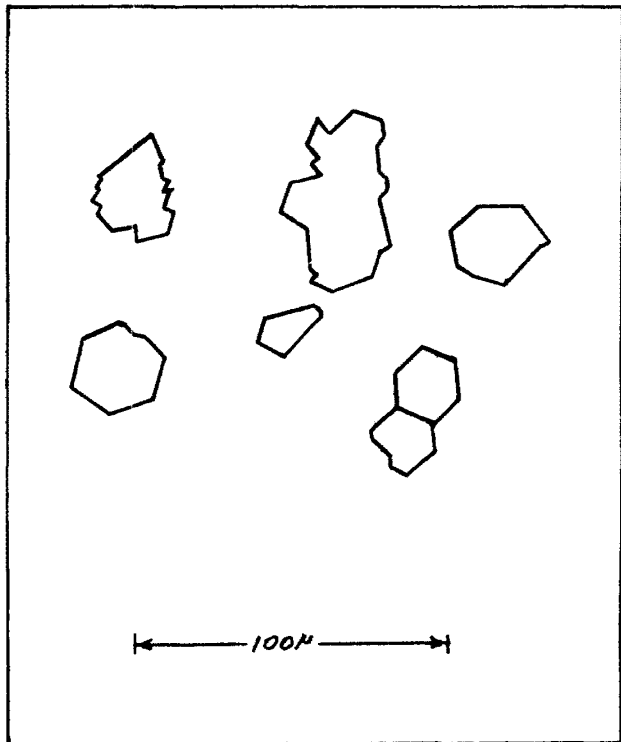


FIG. 2



197156

P.A.

Atento de Elvira

Elvira