





221679

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de una solución que, adicionada a cualquier confección de penicilina completamente soluble en agua, y siempre que contenga una determinada cantidad de unidades o un exceso de ellas, da lugar a una suspensión que presenta una acción persistente, o inmediata y persistente.

5.

Las suspensiones obtenibles mediante el empleo del nuevo producto, se han mostrado muy útiles en la aplicación terapéutica, y hasta el presente no se conocía solución alguna, ya lista para el empleo, apta para alcanzar esta finalidad con cualquier frasco de penicilina soluble en agua.

10.

Hasta la fecha se conoce solamente productos que contienen en el frasco compuestos y derivados de la penicilina, ya preparada previamente por los productores de especialidades farmacéuticas en la forma activa definitiva, ya sea en estado cristalino, ya sea en suspensión.

15.

Esta invención presenta precisamente la ventaja de permitir en cualquier momento y en cualquier sitio, incluso si no existen especialidades ya dispuestas para el uso, obtener extemporáneamente y de la manera más práctica, las mezclas de los diferentes compuestos de la penicilina que tienen una acción inmediata y persistente, o solamente una acción persistente, bajo la forma de suspensión perfectamente jeringable e inyectable.

20.

El producto que forma el objeto de la presente in-

25.



22.679

- vención, es una solución acuosa de una sal de la N,N'-dibenciletilendiamina con una adición de un agente de alcalinización y de un agente tensioactivo, en tales proporciones que se pueda obtener, cuando dicha solución es adicionada a una
5. determinada cantidad de penicilina, un pH óptimo desde los diferentes puntos de vista que interesan: tolerancia fisiológica, estabilidad de solución, posibilidad de ser jeringada (forma y dimensiones de los cristales, etc.) y una repartición deseada (entre la porción de acción inmediata y la de acción persistente) del efecto terapéutico, incluso en el
10. caso de que sea solamente persistente.

- Para la salificación, todos los ácidos que dan sales solubles con la N,N'-dibenciletilendiamina, siempre que sean tolerados fisiológicamente, resultan teóricamente utiliza-
15. bles.

- De preferencia, se emplea los ácidos que fisiológicamente son tolerados mejor, como los aminoácidos monocarboxílicos y bicarboxílicos (por ejemplo el ácido glutámico), los ácidos alifáticos (por ejemplo el ácido acético, el ácido cítrico, etc.) o el ácido ascórbico, los ácidos minerales
20. (como el ácido clorhídrico), o los ácidos organominerales (como el ácido glicerofosfórico), etc., o mezclas de éstos.

- Como agente de alcalinización se emplea la base activa misma, o sea la N,N'-dibenciletilendiamina, o cualquier base que no produce incompatibilidad ya sea fisiológica, ya
25. sea química, con los otros ingredientes del producto.

- La repartición antes mencionada es regulada variando la proporción entre la cantidad de solución y de unidades de penicilina. Particularmente, y esto forma uno de los objetos
30. de la presente invención, dicha solución es preparada de ma-



221679

nera que da una suspensión fácilmente inyectable, con formación de cristales perfectamente jeringables y prácticamente indoloros.

5. Se ha encontrado con sorpresa que el óptimo de los resultados indicados antes, no es obtenido generalmente, si se emplea cantidades estequiométricas de los diferentes compuestos necesarios, sino al contrario, un exceso de la base.

10. Además se ha encontrado, y esto forma asimismo el objeto de la presente invención, que para obtener buenos resultados de inyectabilidad para suspensiones muy concentradas, se debe añadir a la solución un agente tensionactivo, como pectina, el Tween (por ejemplo el Tween 80), la carboximetilcelulosa, la metilcelulosa, etc., o mezclas de éstos.

15. Los siguientes ejemplos se facilitan a título meramente ilustrativo, y no limitativo de la invención.

E J E M P L O 1.

20. Se disuelve 4.389 g de glutamato de N,N'-dibencil-etilendiamina en 100 cc de agua para inyección, llevando la solución a un pH de 5.85 por adición de alrededor de 0.194 g de N,N'-dibencil-etilendiamina; se adiciona 2 g de Tween 80. Se filtra la solución mediante una bujía esterilizadora y se reparte asépticamente. 6 cc de esta solución adicionados a 600 000 U.I. de penicilina G. sódica dan un producto inyectable que contiene en suspensión 600 000 U.I. de penicilina

25. de acción persistente.

30. 6 cc de la solución antes indicada, adicionados a 1 000 000 U.I. de penicilina soluble en agua dan una solución de 400 000 U.I. de penicilina de acción inmediata, que contiene en suspensión 600 000 U.I. de penicilina de acción persistente.



- 4 M

221679

E J E M P L O 2.

5. Se disuelve 4.389 g de glutamato de N,N'-dibencil-  
etilendiamina en 100 cc de agua para inyecciones, llevando  
la solución a un pH de 5.85 por adición de aproximadamente  
0.194 g de N,N'-dibenciletetilendiamina. Se adiciona 2 g de  
Tween 80. Se reparte y se esteriliza durante media hora por  
corriente de vapor.

1 cc de esta solución corresponde a 1 cc de la solu-  
ción descrita en el ejemplo 1.

10. E J E M P L O 3.

15. Una solución de 2.166 g de N,N'-dibenciletetilendiami-  
na suspendidos en 70 cc de agua para inyecciones es llevada  
a solución con 2.417 gramos de ácido glutámico; se adiciona  
2 g de Tween 80 y se lleva al volumen de 100 cc con agua pa-  
ra inyecciones. El pH corresponde a 5.85. Se esteriliza. 1 cc  
de esta solución corresponde a 1 cc de la solución descrita  
en el ejemplo 1.

E J E M P L O 4.

20. Según los ejemplos 1, 2 y 3, con la diferencia que  
la cantidad de agua empleada es de 66.6 cc y se emplea 4 g de  
Tween 80. 4 cc de esta solución corresponden a 6 cc de la so-  
lución, de la cual se habla en el ejemplo 1.

E J E M P L O 5.

25. Se disuelve 1.954 g de biclorhidrato de N,N'-dibencil-  
etilendiamina en 70 cc de agua para inyecciones, se lleva al  
pH de 6.45 por adición de 0.667 g de N,N'-dibenciletetilendi-  
amina; se adiciona 2 g de Tween 80 y se lleva a 100 cc con  
agua para inyecciones. Se esteriliza. 1 cc de esta solución  
corresponde a 1 cc de la solución de la que se trata en el  
30. ejemplo 1.



A MAY

E J E M P L O 6.

5. Se suspende 2.166 g de N,N'-dibenciletildiamina en 70 cc de agua para inyecciones; se lleva a solución con 0.455 g de ácido clorhídrico (calculado como anhidro), se adiciona 2 g de Tween 80. Se lleva al volumen de 100 cc con agua para inyecciones. El pH que de ello resulta es 6.45. Se esteriliza. 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc de la solución descrita en el ejemplo 1.

E J E M P L O 7.

10. 3.69 g de glicerofosfato de N,N'-dibenciletildiamina y 0.016 g de N,N'-dibenciletildiamina, y 2 g de Tween 80 son disueltos en agua para inyecciones, operando como en el ejemplo 5. El pH corresponde a 6.4. 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc de la solución del ejemplo 1.

15. E J E M P L O 8.

2.166 g de N,N'-dibenciletildiamina y 1.54 g de ácido glicerofosfórico y 2 g de Tween 80 son disueltos en agua para inyecciones, operando como en el ejemplo 6.

20. Se lleva al volumen de 100 cc con agua para inyecciones. El pH corresponde a 6.4 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc de la solución del ejemplo 1.

E J E M P L O 9.

25. Se disuelve 3 g de acetato de N,N'-dibenciletildiamina en 70 cc de agua para inyecciones, se añade 0.166 g de N,N'-dibenciletildiamina y 2 g de Tween 80, y se lleva al volumen de 100 cc con agua para inyecciones.

El pH es 5.9. 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc como en el ejemplo 1.

E J E M P L O 10.

30. En 70 cc de agua para inyecciones se suspende 2.166 g



2210-9 MAY 1937

5. de N,N'-dibenciletildiamina que son solubilizados por adición de 2.5 g de ácido ascórbico. Se adiciona 2 g de Tween 80, se lleva a 100 cc con agua para inyecciones que contiene un agente antioxidante apropiado para la vitamina C. El pH de la solución es 6.2. Se esteriliza. 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc como en el ejemplo 1.

E J E M P L O 11.

10. Se suspende, en 70 cc de agua para inyecciones, 2.166 g de N,N'-dibenciletildiamina que son solubilizados por adición de 0.833 g de ácido cítrico. Se adiciona 2 g de Tween 80, se lleva a 100 cc con agua para inyecciones. El pH de la solución es 7.2. Se esteriliza. 1 cc de esta solución corresponde a 1 cc como en el ejemplo 1.

15. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

20.

4 MAY



NOTA

221679

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 6198/54 del 5 de mayo de 1954.

5. 1. Procedimiento para la obtención de un vehículo reactivo para la preparación extemporánea de suspensiones de penicilina que presentan una actividad inmediata y persistente, o sólo persistente, caracterizado porque se incorpora a una solución de una sal de N,N'-dibenciletildiamina, un agente tensionactivo y un agente de alcalinización que puede ser la propia N,N'-dibenciletildiamina, u otra base apropiada, o una sal básica conveniente, en tales proporciones que se obtiene, con una dosis determinada de penicilina soluble en agua, una suspensión fácilmente inyectable y prácticamente indolora a un pH óptimo, comprendido entre 5.5 y 7.5 y con un efecto terapéutico, ya sea inmediato y persistente, ya sea solamente persistente.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para obtener la solución que contiene la sal de N,N'-dibenciletildiamina, se suspende la N,N'-dibenciletildiamina en agua y porque se la lleva a solución por adición de la cantidad de ácido salificante necesaria, hasta alcanzar el pH óptimo.
15. 20. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el agente tensionactivo puede consistir en Tween (por ejemplo el Tween 80), pectina, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etc, o una mezcla de éstas.
- 25.



221679

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la sal de la N,N'-dibenciletilendiamina, es el glutamato, y para obtener el pH óptimo se adiciona N,N'-dibenciletilendiamina base.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la suspensión de N,N'-dibenciletilendiamina es llevada a solución al pH óptimo con la cantidad necesaria de ácido glutámico.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la sal de N,N'-dibenciletilendiamina es el clorhidrato, como en el ejemplo 5.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el ácido es el ácido clorhídrico, como en el ejemplo 6.
8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la sal de N,N'-dibenciletilendiamina es glicerofosfato, como en el ejemplo 7.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el ácido es el ácido glicerofosfórico, como en el ejemplo 8.
10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la sal de N,N'-dibenciletilendiamina es el acetato, como en el ejemplo 9.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el ácido es el ácido ascórbico, como en el ejemplo 10.
12. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el ácido es el ácido cítrico, como en el ejemplo 11.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a



221679 - 4M5

12, caracterizado porque por una adición más fuerte de agente tensionactivo se puede obtener soluciones más concentradas, como en el ejemplo 4.

5. 14. Procedimiento para la obtención de un vehículo reactivo para la preparación extemporánea de suspensiones de penicilina que presentan una actividad inmediata y persistente, o sólo persistente.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 10 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 4 de Mayo de 1955.

FARMACEUTICI ITALIA S.A.,

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

tr:jpt  
o/mp.