

374819



1970

SECCION TECNICA  
LABORACION I. P. C.  
SERIE C-07 A-61  
SUBCLASE D K

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

LABORATORIOS LAFARQUIM, S.A., de nacionalidad española residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL DE CARBENICILINA"

-----

Memoria descriptiva

A la penicilina G. antibiótico de extraordinario valor, se le pueden hacer las siguientes objeciones:

La necesidad de ser administrada por vía parenteral.

5

Su limitado espectro de acción.



374819

La relativa frecuencia con que induce reacciones alérgicas, cruzadas con las otras penicilinas.

10 El aislamiento del núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico, permitió emprender un estudio sistemático para encontrar o preparar nuevas penicilinas que poseyeran todas o algunas de las propiedades de que carecía la penicilina G. Se trabajó, pues, en el sentido de obtener:

Penicilinas activas por vía oral.

Penicilinas de amplio espectro antibacteriano.

15 Penicilinas resistentes a la penicilinasasa.

Preparados de penicilina con escasa capacidad de sensibilización.

20 La mayoría de estos puntos se han resuelto satisfactoriamente. En los tres primeros, el camino seguido para ello ha consistido en la obtención del núcleo aislado de la penicilina, parte de la molécula en la que reside el poder antibacteriano, y completarlo con las diferentes cadenas laterales que confieren a las penicilinas propiedades especiales. Las penicilinas semisintéticas así obtenidas han resultado extraordinariamente útiles en dos sentidos:

25 a) Como penicilinas resistentes a la acción de la penicilinasasa: Meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, etc.

30 b) Como penicilinas de amplio espectro antibacteriano: ampicilina, hetaciclina y muy recientemente la car-

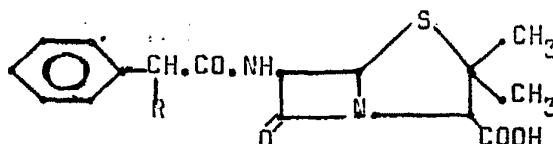


374819

benicilina, de la que vamos a ocuparnos a continuación.

En el punto cuarto los avances han sido menos espectaculares. Solo muy recientemente BATCHELOR DEWNEY, FEINBERG y WESTON han podido demostrar que la acción alergizante de las penicilinas depende en gran parte de "impurezas" de los preparados de penicilina, Se han conseguido preparados de penicilina G (Purapen) desprovistos casi totalmente de capacidad sensibilizante.

CARBENICILINA.- La carbenicilina (Pyopen) es una nueva penicilina semisintética, de amplio espectro de actividad que presenta la particularidad de ser activa sobre la mayoría de cepas de Pseudomonas aeruginosa y sobre una elevada proporción de cepas de Proteus, indolpositivo (Proteus rettgeri, Pr. morganii y Pr. vulgaris), obtenida muy recientemente.



Penicilina G: R = H

Ampicilina : R = NH<sub>2</sub>

Carbenicilina: R = CO<sub>2</sub>H

El producto debe conservarse en la nevera; con el tiempo llega a descomponerse en penicilina G y CO<sub>2</sub>. Es un polvo blanco, fácilmente soluble en agua en la que da una solución neutra que conserva la actividad durante 24 horas



374819

a temperatura ambiente y durante una semana si se mantiene en nevera.

60 La carbenicilina es activa sobre diferentes gérmenes gram-positivos y gram-negativos. La propiedad que le hace más interesante es su acción sobre la Pseudomonas aeruginosa y sobre los Proteus indol-positivo; recordemos que los gérmenes a los que acabamos de referirnos son resistentes a la mayoría de los antibióticos, incluso la ampicilina.

65 En el cuadro número 1, tomado de Knudsen, Robinson y Sutherland, aparece la concentración mínima inhibitoria de carbenicilina para varios gérmenes, expresada en mcg/ml.

70 La carbenicilina es un antibiótico de acción bactericida activo sobre los estreptococos hemolíticos, neumococos y cepas de estafilococo sensibles a la penicilina, si bien su actividad sobre estos gérmenes es muy inferior a la de la penicilina G o de la ampicilina.

Es sensible a la acción de la penicilinasa de los estafilococos por lo que no es activa sobre las cepas de estafilococo formadoras de dicho enzima.

75 Los autores ingleses que han descrito la carbenicilina señalan reiteradamente que el hecho más interesante por lo que se refiere al espectro antibacteriano de la carbenicilina es su acción sobre la pseudomonas aeruginosa. Interesa señalar, sin embargo (Cuadro nº 1) que la mayoría de cepas de Pseudomonas requieren para ser inhibidas concentra  
80



374819

85 ciones de carbenicilina de, por lo menos, 25 a 50 mcg/ml, con  
centraciones relativamente elevadas; pero si tenemos en cuen  
ta que la acción tóxica de la carbenicilina es prácticamente  
nula, lo que permite su administración a dosis con las que  
resulta fácil alcanzar dicha concentración y, por otra parte,  
que la concentración mínima inhibitoria para dicho germen es  
muy inferior a la de la ampicilina (del tipo de 20 a 100 ve-  
ces menor), se comprende que se haya valorado con tanto inte  
rés esta propiedad.

90 Algo parecido ocurre con los *Proteus* indol-positivo  
(*Proteus veltgeri*, *Pr. morgani*, *Pr. vulgaris*) resistentes tam  
bien generalmente a la ampicilina y sensibles a la carbenici  
lina, con concentraciones inhibitorias mínimas mucho más ba  
jas que las de las *Pseudomonas*. La mayoría de las cepas estu  
diadas por Knudsen, Robinson y Sutherland se inhiben con con  
95 centraciones de 5 mcg/ml o menos, en oposición a los 50-250  
mcg/ml para la ampicilina.

100 En experiencias "in vitro", por resiembras sucesi-  
vas de diferentes gérmenes en presencia de concentraciones  
crecientes de carbenicilina se ha conseguido la aparición de  
cepas resistentes. Se ignora si ocurre también la adquisición  
de resistencia "in vivo".

105 La carbenicilina no se absorbe cuando se administra  
por vía oral. La forma más útil de administración es la intra  
muscular. Con la dosis de 1 g. se consiguen durante las dos



374819

C U A D R O 1

		<u>C M I mcg/ml</u>
	Escherichia coli .....	5'0
	Klebsiella .....	250'0
110	Salmonella typhi .....	12'5
	Shigella flexueri .....	5'0
	Shigella sonnei .....	5'0
	Pseudomonas aeruginosa .....	50'0
	Proteus mirabilis .....	2'5
115	Proteus morgani .....	5'0
	Proteus rottgeri .....	2'5
	Proteus vulgaris .....	5'0
	Haemophilus influenzae .....	0'5
	Staphylococcus aureus Oxford .....	0,5
120	Staphylococcus aureus (prod.pensa)..	50'0
	Estreptococco B-hemolítico .....	0'25
	Itreptococcus faecalis .....	25'0
	Diplococcus pnemoniae .....	0'5
	Bacillus subtilis .....	1'25
125	Sarcina lutea .....	0'5
	Castridium tetani .....	0'25
	Clostridium velchii .....	0'25

130 primeras horas niveles hemáticos que alcanzan hasta 25 mcg/ml para quedar reducidas a 11 mcg/ml a las 4 horas y a 3'7 mcg/ml



374819

21 170

a las 6 horas.

La eliminación ocurre en su mayor parte a través del riñon, eliminándose en las seis primeras horas alrededor del 80% de la carbenicilina inyectada. Con la dosis de 1 g. por vía intramuscular se pueden alcanzar niveles en la orina de 2000 a 4000 mcg/ml.

La indicación fundamental de la carbenicilina es como tratamiento de las infecciones por pseudomonas aeruginosa y por Proteus indolpositivo (Pr. rettgeri, Pr. morgani, Pr. vulgaris); la máxima experiencia sobre el empleo clínico de la carbenicilina se posee en el tratamiento de las infecciones urinarias y de las bacteriemias y septicemias que reconocen dicha etiología.

Las septicemias y bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa, relativamente frecuentes, plantean problemas terapéuticos de difícil solución. La mayoría de casos de dicha septicemia se observa en fases avanzadas de leucosis, agranulocitosis y otras hemopatías graves o a continuación de intervenciones quirúrgicas o de maniobras exploratorias en enfermos con infecciones urinarias; en el primer caso están contraindicados todos los antibióticos que puedan ejercer alguna acción perjudicial sobre la médula ósea; en el segundo caso, con frecuencia no pueden administrarse los antibióticos que se eliminan normalmente por el riñón y que por la actividad insuficiente de éste se acumularían hasta alcanzar

374819



160 niveles tóxicos. En ambos casos la carbenicilina puede ser no solo el antibiótico de elección sino el único indicado. Otra indicación importante la representan las localizaciones pulmonares de las infecciones por Pseudomonas, relativamente frecuentes en individuos intubados, mantenidos en aparatos respiradores, etc.

165 No se posee aún suficiente experiencia sobre el valor de la carbenicilina en el tratamiento de otros tipos de infecciones por Pseudomonas aeruginosa (quemaduras infectadas, otitis, etc.).

170 Las infecciones por Proteus indol-positivo son también muy rebeldes a la mayoría de los tratamientos. Las más frecuentes de este tipo de infecciones son las urinarias. Como en el caso de las infecciones por Pseudomonas, la carbenicilina puede ser el único antibiótico activo.

175 Como ya hemos señalado, la carbenicilina no se absorbe por vía oral por lo que su administración debe hacerse por vía parenteral, concretamente por vía intramuscular, a razón de 1 g. cada 6 horas. También puede administrarse por vía intravenosa. En los casos muy graves se aumenta la dosis hasta llegar a 2 g. cada 6 horas y aún más (hasta 18-20 g. día) combinando las vías intravenosa e intramuscular.

180 A la dosis de 4 g/día se alcanzan concentraciones hemáticas activas sobre la mayoría de los gérmenes, con excepción de los Pseudomonas; como acabamos de señalar, en los

374819 2



casos graves de infección por estos gérmenes se puede administrar hasta 15-20 g/día de carbenicilina.

185 La carbenicilina ofrece la considerable ventaja -  
de que puede administrarse en los individuos con insuficien-  
cia renal sin riesgo de aumentar la lesión renal o de provo-  
car lesiones tóxicas a consecuencia de su acumulación. El  
hecho de que se elimine en gran proporción por el riñón de-  
termina que en los individuos con insuficiencia renal resul-  
ta muy fácil conseguir niveles los máximos niveles hemáticos  
190 requeridos. Por el contrario, en dichos enfermos, su acción  
sobre los agentes infectantes puede ser insuficiente.

Parece confirmarse la existencia de una potencia-  
ción con otros antibióticos, en especial con la gentamicina  
y la colestina.

195 No debe administrarse en los individuos alérgicos  
a la penicilina por existir una sensibilización cruzada.

Hasta el momento se empleaba en forma de sal sódica.  
Para obviar el serio problema de una administración rei-  
terada se ha sintetizado un derivado insoluble de carbenici-  
lina, la carbenicilina alumínica que posee las mismas propie-  
200 dades y excasa toxicidad que la carbenicilina sódica con la  
ventaja de permitir una administración a intervalos más pro-  
longados (1 inyección diaria).

Ejemplo 1.- 42,2 g. de carbenicilina sal sódica se disuelven  
205 en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución

374819



1970

otra de 25 g. de cloruro de aluminio hexahidrato en 200 ml. de agua destilada, añadidos lentamente y bajo agitación. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros, y se deseca a 40°C a vacío.

210

Ejemplo 2.- 42,2 g. de carbenicilina sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico octadecahidrato en 300 ml. de agua, lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a 40°C a vacío.

215

Ejemplo 3.- 42,2 g. de carbenicilina sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 47,5 g. de sulfato aluminico dodecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a 40°C a vacío o en estufa de circulación forzada.

220

Ejemplo 4.- 45,5 g. de carbenicilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 25 g. de cloruro de aluminio hexahidrato en 200 ml. de agua destilada lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros y se de-

225

230

374819

2



970

seca a 40°C en estufa de circulación forzada o a vacío.

235 Ejemplo 5.- 45,5 g. de carbenicilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico octadecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. El producto obtenido, insoluble, se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a vacío a 40°C.

240 Ejemplo 6.- 45,5 g. de carbenicilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 47,5 g. de sulfato aluminico dodecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a vacío a 40°C.

250 Ejemplo 7.- 40 g. de carbenicilina sal cálcica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 25 g. de cloruro aluminico hexahidrato en 200 ml. de agua destilada, añadidos lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra por vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros, y se deseca a 40°C a vacío o en estufa de circulación forzada.

255 Ejemplo 8.- 40 g. de carbenicilina sal magnésica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 47,5 g. de sulfato aluminico en 300 ml. de

374819

21



agua, lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos, y se deseca a 40°C en estufa de circulación forzada o a vacío.

260 Ejemplo 9.- 40 g. de carbenicilina sal magnésica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico octadecahidrato en 300 ml. de agua, lentamente y bajo agitación.

265 El producto insoluble obtenido se filtra por succión, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos, y se deseca a 40°C a vacío en estufa de circulación forzada.

Ejemplo 10.- 40 g. de carbenicilina sal magnésica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y sobre esta solución se vierte otra de 25 g. de cloruro aluminico hexahidrato en 200 ml. de agua, lentamente y bajo agitación. El producto insoluble obtenido se filtra por succión, se lava con agua destilada hasta ausencia de cloruros y se deseca a 40°C a vacío o en estufa de circulación forzada.

#### REIVINDICACIONES

275 1. Procedimiento de obtención de una sal de carbenicilina insoluble en agua, caracterizado porque a una solución en agua destilada de un derivado soluble de carbenicilina se añade una segunda solución compuesta de un derivado soluble en agua de aluminio, en cantidades químicamente equivalentes, y, eventualmente bajo agitación, y una vez terminada la adición se

280

374819



1970

- separa el producto insoluble, se lava con agua y se deseca.
- 285 2. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina sódica y el cloruro aluminico, formándose como productos de reacción carbenicilina alu-  
mínica y cloruro sódico.
- 290 3. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccio-  
nantes son la carbenicilina sódica y el sulfato aluminico -  
potásico, formándose como productos de reacción carbenicili-  
na aluminica, sulfato potásico y sulfato sódico.
- 295 4. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccio-  
nantes son la carbenicilina sódica y el sulfato aluminico,  
formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica  
y sulfato sódico.
- 300 5. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccio-  
nantes son la carbenicilina potásica y el cloruro aluminico,  
formándose como productos de reacción la carbenicilina alu-  
mínica y el cloruro potásico.
- 305 6. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccio-  
nantes son la carbenicilina potásica y el sulfato aluminico  
potásico, formándose como productos de reacción carbenicili-

374819



- na aluminica y sulfato potásico.
7. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina potásica y el sulfato aluminico, formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica y sulfato potásico.
- 310
8. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina cálcica y el cloruro aluminico, formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica y cloruro cálcico.
- 315
9. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina magnésica y el sulfato aluminico, formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica y sulfato magnésico.
- 320
10. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina magnésica y el sulfato aluminico potásico, formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica, sulfato potásico y sulfato magnésico.
- 325
11. Procedimiento de obtención de una sal insoluble en agua, de carbenicilina, caracterizado porque los productos reaccionantes son la carbenicilina magnésica y el cloruro aluminico, formándose como productos de reacción carbenicilina aluminica
- 330



374819

y cloruro magnésico.

12. "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL INSOLUBLE EN AGUA".

Esta Memoria consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 22 de diciembre de 1969

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'ba'.