



-5

374821

ACIO
C 02 A 61
SOL. D K

374821

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 DICLOXACILI-
NA"

Memoria descriptiva

La dicloxacilina es un derivado semisintético de penicilina, absorbible por todas las vias, activa "in vitro" frente a estafilococos, estreptococos y neumococos sean sensibles o resistentes a la penicilina - G. Se utiliza, selectivamente, en el tratamiento de in



374821

10 fecciones por estafilococos, productores de penicilinas, de la piel, tejidos blandos y aparato respiratorio. Es tambien de gran eficacia en el tratamiento de las infecciones mixtas producidas por estafilococos resistentes a la penicilina G y neumococos y estreptococos B-hemolíticos, sobre todo del tracto respiratorio.

15 Tal como con las otras penicilinas su absorción por via digestiva es rápida, sobre todo en ayunas. Pero a veces esta absorción oral es inconstante, por lo que se precisa emplearlo por via parenteral, teniendo en estos casos como inconveniente fundamental su rápida eliminación, lo que obliga a una administración cada 4-6 horas. Para evitar este serio problema hemos obtenido la sal benzatina de dicloxacilina, que permite una aplicación intramuscular cada 24 horas manteniéndose niveles terapéuticos durante este periodo de tiempo.

20 Su toxicidad aguda es muy escasa, siendo su DL50 por via intramuscular superior a los 2,5 g/kg de peso en el ratón y en la rata.

25 El objeto de la presente patente es obtener la sal benzatínica de la dicloxacilina, que además de ser una penicilina semisintética resistente a la penicilina, muy eficaz frente a los germenos productores de este fermento, posee la ventaja de poder ser administrada por via parenteral cada 12-24 horas.

30



= 5 UN

374821

35 Ejemplo 1.- 51 g. de dicloxacilona sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 40 g. de benzatina diclorhidrato en 200 ml. de agua, mientras se mantiene agitación. Se continúa la agitación durante 50 minutos más, después de la adición, el producto obtenido se filtra a vacío sobre un Büchner, se lava con agua hasta ausencia de cloruros y se deseca a 40°C a vacío.

40 Ejemplo 2.- 52 g. de dicloxacilina se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 40 g. de clorhidrato de benzatina en 200 ml. de agua, mientras se agita. Terminada la adición se filtra el producto insoluble por succión, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros, y se deseca a -
45 40-45°C en estufa de circulación forzada.

Ejemplo 3.- 37,8 g. de dicloxacilina se suspenden en 400 ml. de agua destilada, y, con agitación, se añaden 23,8 g. de benzatina; se continúa la agitación durante 3 horas más, al cabo de las cuales el producto insoluble se
50 filtra por succión, se lava con 4 porciones de 100 ml. de agua y se deseca a 40°C a vacío.

Ejemplo 4.- 51 g. de dicloxacilina sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 37 g. de acetato de benzatina en 200
55 ml. de agua destilada, lentamente insoluble por succión,

374821



se lava con agua destilada, 5 porciones de 100 ml, y la torta desmenuzada se deseca a vacío a 40°C.

60 Ejemplo 5.- 52 g. de dicloxacilina potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte lentamente esta solución sobre otra de 40 g. de acetato de benzatina en 300 ml. de agua destilada. El producto insoluble se filtra por succión, se lava con 4-5 porciones de 100 ml. de agua destilada y se deseca a vacío a 40-45°C.

65 Ejemplo 6.- 40 g. de dicloxacilina sal cálcica se disuelven en 200 ml. de agua destilada, y sobre esta solución se añade otra de 40 g. de clorhidrato de benzatina en 200 ml. de agua. El producto insoluble se filtra a vacío sobre un Büchner, se lava con agua destilada hasta
70 reacción negativa de cloruros, y se deseca a vacío a 40°C.

Ejemplo 7.- 40 g. de dicloxacilina sal cálcica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y sobre esta solución se añade, mientras se agita, otra de 40 g. de acetato de benzatina en 200 ml. de agua destilada. El producto insoluble se filtra por succión sobre un embudo de Büchner, se lava con agua destilada, 5 porciones de 100 ml. y se deseca a 40°C en estufa de circulación forzada.
75

Ejemplo 8.- 20 g. de dicloxacilina sal magnésica se disuelven en 200 ml. de agua destilada y sobre esta solución y mientras se agita, se añade otra de 20 g. de ben-
80



374821

zatina clorhidrato en 100 ml. de agua. Terminada la adición, se filtra el producto insoluble, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros, y se deseca a 40° C a vacío.

85 Ejemplo 9.- 20 g. de dicloxacilina sal magnésica se disuelven en 200 ml. de agua destilada, y sobre esta solución, mientras se agita, se añade otra de 20 g. de acetato de benzatina en 100 ml. de agua destilada. El producto insoluble se filtra por vacío en un Büchner, se
90 lava con 4-5 porciones de 100 ml. de agua destilada, y la torta resultante se deseca a 40°-45°C a vacío.

REIVINDICACIONES

=====

1). Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque a una
95 solución de agua destilada de un derivado soluble de dicloxacilina se añade benzotina o se vierte una segunda solución formada a base de un derivado de benzotina, en cantidades químicamente equivalentes y eventualmente bajo agitación, y una vez terminada la adición se filtra el producto obtenido,
100 se lava con agua y se deseca.

2).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble, en agua, caracterizado porque los
105 productos reaccionantes son la dicloxacilina sódica y el clorhidrato de benzatina, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y cloruro sódico.



110 3).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal potásica y el clorhidrato de benzatina, formandose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y cloruro potásico.

115 4).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal sódica y el acetato de benzatina, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y acetato sódico.

120 5).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal potásica y el acetato de benzatina, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y acetato potásico.

125 6).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal cálcica y el clorhidrato de benzatina, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y cloruro cálcico.

130 7).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal cálcica y el acetato de benzatina, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y acetato cálcico.



135 8).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal magnesica y la benzatina clorhidrato, formándose como productos de reacción dicloxacilina benzatina y cloruro magnésico.

140 9).- Procedimiento de obtención de una sal de dicloxacilina insoluble en agua, caracterizado porque los productos reaccionantes son la dicloxacilina sal magnesica y el acetato de benzatina, formandose como productos de reacción la dicloxacilina sal magnesica y el acetato de benzatina, formandose como productos de reacción la dicloxacilina benzatina y acetato magnesico.

145 10).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL DE DICLOXACILINA"

Esta memoria consta de 7 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 22 diciembre 1969

bas