

432-093

Vol. III 007D, A61K

Nº 432.093

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATORIOS LAFARQUIM, S.A.

RESIDENCIA: Rufino Gonzalez, 4.- MADRID

ENUNCIADO: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES

INSOLUBLES O POCO SOLUBLES DE CEFAZOLINA

Prioridad: Patente n.º del

p.p.

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 El objeto del presente invento es la preparación de sales, farmacológicamente activas, obtenidas por reacción directa de cefazolina con algunas bases orgánicas nitrogenadas, de modo que las sales formadas sean practicamente insolubles en agua.

5 La cefazolina es una sustancia orgánica que pertenece al grupo de las conocidas terapéuticamente como cefalosporinas semisintéticas. Es una cefalosporina derivada del ácido 7-aminocefalosporánico; es bactericida, actúa sobre los microorganismos inhibiendo la síntesis de la pared celular, posee un amplio especto de acción; es activa frente a gérmenes gram positivos y gram negativos.

10 Su actividad frente a bacterias gram - positivas es muy semejante a las de otras cefalosporinas semisintéticas conocidas como cefalotina y cefaloridina. Frente a bacterias gram-negativas la cefazolina es más activa que las cefalosporinas semisintéticas mencionadas anteriormente.

15 La cefazolina se caracteriza por su mayor actividad "in vitro" frente a gérmenes patógenos aislados del tipo Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae en comparación con cefalotina y cefaloridina.

20 El presente invento se refiere, tal como se detalla y reivindica en la presente Patente, a la obtención de sales de cefazolina insolubles o poco solubles en agua, de modo que, al inyectar una fina suspensión de las mismas por vía intramuscular, se consiga obtener un "depósito" insolubles alrededor del sitio en el que se ha aplicado la inyección.

25 Este "depósito" se va disolviendo lentamente, alcanzándose al cabo de una hora niveles hemáticos terapéuticamente

1 activos, que permanecen dentro de los límites de actividad,
por espacio de por lo menos 24 horas. De este modo se con-
sigue que con una sola inyección intramuscular diaria de
5 estos nuevos derivados insolubles de cefazolina, se obten-
gan niveles hemáticos de dicho antibiótico lo suficiente-
mente elevados como para combatir a todos los gérmenes
frente a los que se muestra activo.

10 La cefazolina-benzatina una vez que es absorbida co-
mo cefazolina no se metaboliza practicamente en el organis-
mo y es rápidamente excretada, recuperándose en la orina
del 94 al 98% de la dosis administrada.

15 La cefazolina al igual que todas las demás cefalos-
porinas es una sustancia de naturaleza ácida, reacciona
con cantidades equimoleculares de una base orgánica inso-
lubles en agua tal como benzatina, en un medio orgánico en
el que uno al menos de los productos reaccionantes sea so-
luble y forma la sal correspondiente generalmente insoluble.

20 Después que se ha completado la reacción se evapora
al vacío y hasta sequedad dicho disolvente, o se filtra si
es insoluble, quedando la sal formada, la cual después de
molturada y tamizada hasta un tamaño de grano comprendido
entre 1 - 5 micras y esterilizada en frío, es apta la for-
mación de suspensiones acuosas que se han de inyectar por
vía intramuscular.

25 Otro método que evita la utilización de disolventes
orgánicos y por tanto la evaporación al vacío, consiste en
partir de una sal de cefazolina soluble en agua como la
sódica, potásica o amónica y una base orgánica hidrosolu-
ble, tal como acetato de benzatina, citrato de benzatina,
30 etc., utilizando como medio de reacción el agua.

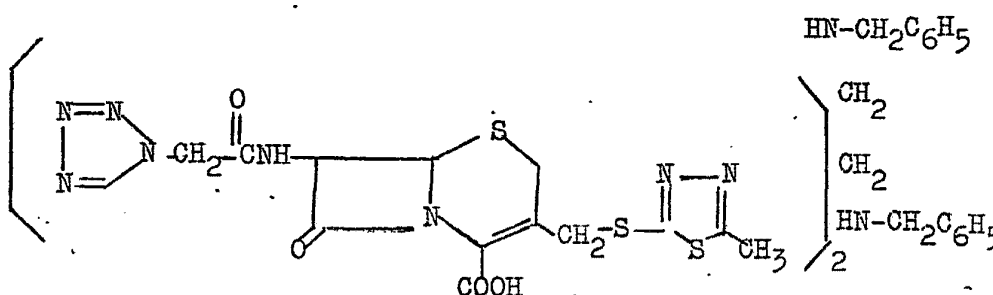
1 Operando en estas condiciones de trabajo en un medio
homogéneo, ya que los dos productos de partida son comple-
tamente solubles en agua, se verifica una reacción de doble
descomposición. La sal insoluble de cefazolina formada va
5 precipitando del medio reaccionante y controlando cuidado-
samente varios parámetros, tales como la velocidad de adi-
ción de uno de los reactivos, la temperatura, la concentra-
ción, etc., se consigue practicamente que el tamaño del pre-
cipitado de cefazolina benzatina sea uniforme.

10 Hecha la exposición del procedimiento para la obten-
ción de sales insolubles en agua de cefazolina, obtenidas
por reacción directa de dicha sustancia con bases orgáni-
cas nitrogenadas, farmacéuticamente aceptables o por reacción
indirecta de coprecipitación entre una sal hidrosoluble de
15 cefazolina con otra sal, también soluble en agua, de una
base orgánica nitrogenada insoluble y farmacéuticamente
aceptable y enumeradas las principales ventajas farmacoló-
gicas de las sales insoluble, obtenidas, se pasará a expo-
ner la parte experimental de la misma tal como se detalla
20 minuciosamente en los ejemplos que siguen a continuación,
los cuales sirven solamente para ilustrar el alcance de la
invención pero no presuponen ninguna limitación a ella.

EJEMPLO I.-

25 En un matraz de 500ml. de tres bocas provisto de agi-
tador mecánico, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico,
se coloca una solución de (0,5 moles) 4,2 gr. de benza-
tina en 100 ml. de cloroformo anhidro. A la solución en-
friada a 0° C. se añade en corriente rápida una suspensión
30 de (0,01 mol)-4,5 gr. de cefazolina en 100 c.c. de clorofor-

1 mo anhidro. Se mantiene la agitación a 0° durante 2 horas.
Pasado este tiempo se filtra y el producto recogido se se-
ca. Se obtienen así 7 gr. de un producto blanco que funde
a 182°C., cuyo espectro I.R. corresponde con el de la ce-
fazolina benzatina de fórmula:
5



15 EJEMPLO II.-

En un matraz de 250 ml. de dos bocas, provisto de
agitador mecánico y embudo de adición enfriado exterior-
mente con baño de hielo, se colocan (0,02 moles) 9,4 gr.
de cefazolina sódica en 50 ml. de agua a 0° C. Se agita
20 la solución y manteniendo la temperatura a 0°C., se añade
en chorro rápido (0,01 mol) 3,6 gr. de acetato de benzati-
na disuelto en 20 ml. de agua. Se continua la agitación
1 hora y el sólido que precipita se filtra, lava con 20
25 ml. de agua helada y seca. El análisis químico cuantitati-
vo elemental del producto corresponde al de la cefazolina
benzatina.

30 El invento puede ser desarrollado en otras formas de
realización que difieren en sus detalles de los indicados
a título de ejemplo y a los cuales alcanzará igualmente la
protección que se recaba.

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1
5
1.- Procedimiento para la obtención de sales insolubles o poco solubles de cefazolina, que se caracteriza, esencialmente, por partir de cefazolina haciéndola reaccionar con una base orgánica nitrogenada farmacológicamente aceptable y muy insoluble en agua, tal como benzatina, verificándose la reacción en un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo, cloruro de metileno, etc.

10
2.- Procedimiento para la obtención de sales insolubles o poco solubles de cefazolina, según la reivindicación 1, que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar una sal alcalina hidrosoluble de cefazolina, con la sal, también hidrosoluble de una base orgánica, farmacológicamente aceptable tal como acetato de benzatina, verificándose la reacción en el seno de agua.

15
3.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES INSOLUBLES O POCO SOLUBLES DE CEFAZOLINA .

20
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Noviembre 1974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30