

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido en el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUM. 470643	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	8 junio 1.978	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRATOS DE LA SAL BENZATINICA DEL ACIDO 3-(((5-METIL-1, 3, 4-TIADIAZOL-2-IL) TIO) METIL) -8- OXO-7-((1H-TETRAZOL-1-ILACETIL) AMINO) CEFALOSPORANICO.

(71) SOLICITANTE (S)

LIOFILIZACIONES ESTERILIZACIONES Y SISTESIS, S.A. - LIESSA.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Anselmo Clavé, 8 MONCADA REIXACH (BARCELONA).

(72) INVENTOR (ES)

DON SANTIAGO ALONSO CIRIZA, de nacionalidad española, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR QUALITY

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-
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 descubrimienu
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 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 La cefazolina, 3-(((5-metil-1, 3, 4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-8-oxo-7-((1H-tetrazol-1-ilacetil)amino) cefalosporánico, es un reciente derivado semi-sintético -
5 como la Cefalosporina de más amplio espectro de actividad existente hoy día en terapéutica. En efecto, muchas bacterias patógenas gram-positivos tales como Pneumococcus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y viridans, -
10 parecen ser altamente susceptibles a Cefazolina, mientras algunas gram-negativas (patógenas) tales como Bacterium Coli, Haemophilus influenzae, Klebsiellae, Salmonellae, Shigellae y Proteus mirabilis muestran una moderada susceptibilidad a esta droga.

15 Este antibiótico se absorbe poco por vía oral y se utiliza en clínica por vía inyectable (intra-muscular y endovenosa).

20 Los niveles en sangre después de la administración i.m. del producto alcanzan un máximo elevado a la hora de la aplicación, siendo los picos obtenidos 1'5 veces los alcanzados con Cefaloridina y aproximadamente 3 veces los obtenidos por Cefalotina y Cefacetrilo.

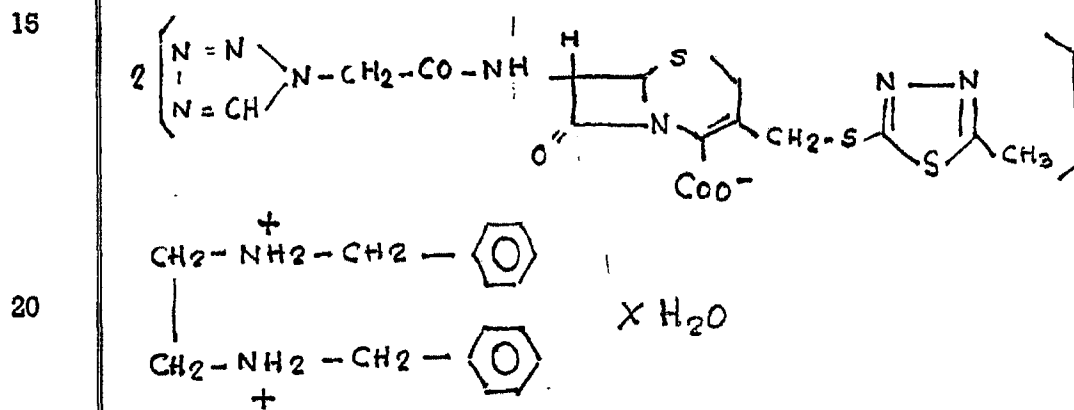
25 Sin embargo, estos elevados niveles de antibióticos, desaparecen con rapidez debido a su corta vida media plasmática (tiempo en el que la concentración del antibiótico en la sangre disminuye a la mitad).

30 Con el fin de aprovechar mejor la acción bactericida de este antibiótico y practicar fácilmente su administración usual espaciando más las inyecciones, se ha recurrido a diferentes artificios de tipo galénico, modificando el excipiente en el que se inyecta la cefazolina

1 tales como los descritos en la Patente Lilly Ger.Offsen: -
 618.422, 1975, que reivindica inyectables de Cefazolina ácida
 en una suspensión conteniendo sustancias viscosizantes con
 lo que se retarda el tiempo de absorción del antibiótico.

5 La presente invención tiene por objeto un
 procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Cefazolina
 útil en terapéutica, que el ser inyectado, intramuscularmen-
 te, presente una curva de niveles en sangre con un tiempo de
 permanencia plasmática de valor superior al obtenido admi-
 nistrando de la misma forma, la cantidad equivalente de Ce-
 10 fazolina, y que por ello prolonga su permanencia en sangre
 permitiendo mayor distanciado de las aplicaciones en el tra-
 tamiento terapéutico intramuscular.

La fórmula del compuesto es la siguiente:



25 A título ilustrativo y no limitativo del pre-
 sente procedimiento de invención se detallan a continuación,
 los siguientes ejemplos.

EJEMPLQ1.-

30 Se prepara una disolución de sal trietilamini-
 ca de Cefazolina equivalente a 100 g. de Cefazolina ácida
 en 575 cc. de agua, la solución amarilla resultante se filtra

1 con rapidez a una temperatura no superior a los 30° C añadiendo, a continuación, una solución de diacetato de benzatina en agua.

5 Previamente deben incorporarse a la solución de la sal trietilamínica filtrada 200 cc. de acetona sin que la temperatura supere los 10°C. La solución de diacetato de benzatina debe prepararse disolviendo en caliente 40 g. de benzatina en 400 cc. de agua. La adición de la solución de diacetato de benzatina debe ser lenta, manteniendo la masa de reacción con agitación violenta y la temperatura de la misma no inferior a los 10°C. Operando de esta forma precipita un producto de color blanco o blanco crema que se separa de la solución por filtración o vacío y se seca en estufa de aire forzado a temperatura no superior a los 15 40°C.

EJEMPLO 2.-

20 Se prepara una disolución de sal trietilamínica de Cefazolina equivalente a 10 g. de Cefazolina ácida en 50 cc. de agua destilada a 85° se añade rápidamente a esta disolución, 100 ml. de acetona a temperatura ambiente. La mezcla así obtenida se enfría a 5° C y sobre ella se vierte una solución de 4 g. de diacetato de benzatina en 23 cc. de agua a 29-30° C agitando constantemente. Se continúa la agitación hasta que empieza a aparecer un precipitado - 25 blanco y se mantiene la misma durante 2 horas. Se separa el producto sólido por filtrado, lavando con mezcla acetona agua (2/1) a 10-15° C.

30 La torta húmeda se suspende en 200 cc. de agua y se agita por espacio de una hora, se separa el sólido - por filtración y se seca en estufa de aire forzado a tempe-

1

ratura no superior a 40º C.

5

No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier persona perita en la materia comprenda perfectamente cual es la idea que se desea representar, así como las ventajas que de su realización industrial han de derivarse.

10

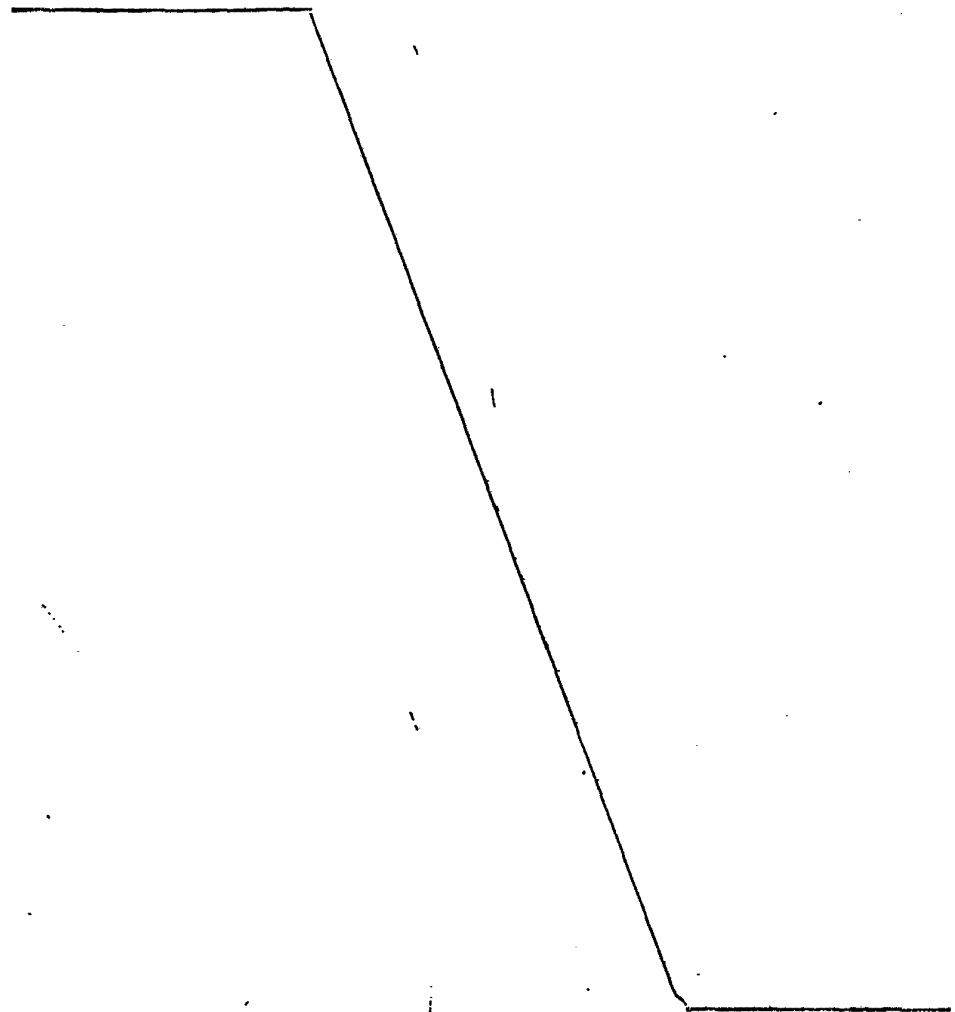
Por todo ello, y para evitar posibles imitaciones se presenta esta solicitud, pidiendo la explotación exclusiva de la idea descrita de acuerdo con las consideraciones y puntos que se desean reivindicar que se concreten en las páginas siguientes:

15

20

25

30



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 1a.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HI-
DRATOS DE LA SAL BENZATINICA DEL ACIDO 3(((5-METIL-1, 3, 4-
2 TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-8-OXO-7-((1H-TETRAZOL-1-ILACETIL)
3 AMINO) CEFALOSPORANICO", caracterizado esencialmente por-
4 que consiste en hacer reaccionar una sal orgánica de Cefazo-
5 lina, disuelta en medio orgánico acuoso, a una temperatura
entre 0 y 10°C con agitación continua, con una solución
acuosa de Diazetato de benzatina a una temperatura de 25
a 35°C, en agitación continua, hasta que precipita en una
10 sal hidratada de cefazolina, que es separada por filtra-
ción secando la torta a temperatura no superior a 40°C
por medios convencionales.

15 2a.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HI-
DRATOS DE LA SAL BENZATINICA DEL ACIDO 3(((5-METIL-1,3, 4-
TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-8-OXO-7-((1H-TETRAZOL-1-ILACETIL)
AMINO) CEFALOSPORANICO", según reivindicacion anterior, ca-
racterizado esencialmente porque el medio orgánico acuoso
es acetona-agua.

20 3a.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRA-
TOS DE LA SAL BENZATINICA DEL ACIDO 3(((5-METIL-1, 3, 4-
TIADIAZOL-2-IL)TIO) METIL)-8- OXO-7-((1H-TETRAZOL-1-ILACE-
TIL) AMINO) CEFALOSPORANICO", según reivindicaciones ante-
riores, caracterizado esencialmente porque la sal orgánica
de Cefazolina, es preferentemente la sal de trietilamina.

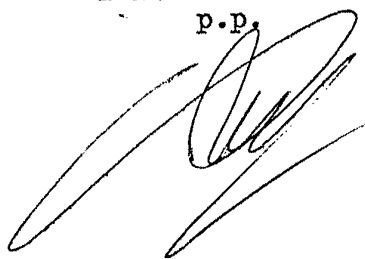
25 4a.-Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRATOS DE
LA SAL BENZATINICA DEL ACIDO 3(((5-METIL-1, 3, 4-TIADIAZOL-
2-IL) TIO) METIL) -8- OXO-7-((1H-TETRAZOL-1-ILACETIL) AMINO)
30 CEFALOSPORANICO".

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de nueve páginas me-
canografiadas.

5 Madrid, 8 junio 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written over the typed name and initials.

10

15

20

25

30