

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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

ES (10) (11) (12)

NUMERO	(10) A1
483.208	
FECHA DE PRESENTACION	
7 de Agosto 1.979	

MNL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 501/46; A61K 31/545	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE CEFALOSPORINA.

(71) SOLICITANTE (S)

TOYAMA CHEMICAL CO, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku, TOKYO 160 JAPON

(72) INVENTOR (ES)

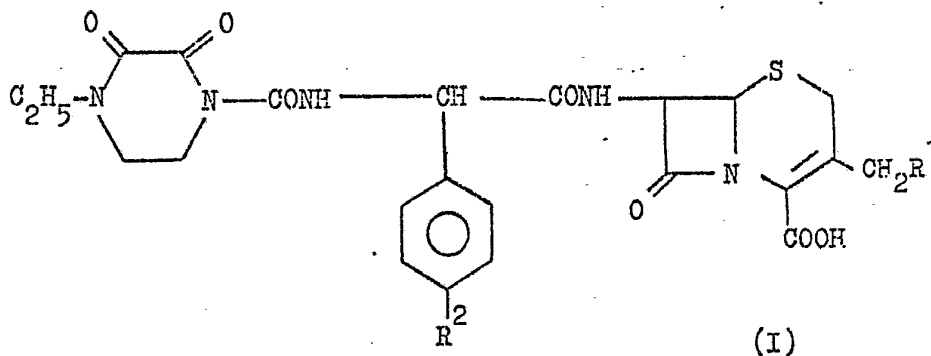
Isamu Saikawa; Takashi Yasuda, Masaru Tai; Yutaka Takashita; Hiroshi Sakai; Michiko MAE; Masahiro Takahata y Susumu Mitsuhashi, todos de nacionalidad japonesa.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a nuevas composiciones antibac-  
terianas para uso en medicina. Más especialmente, se refiere  
a composiciones antibacterianas para uso en medicina que com-  
prenden cefalosporinas representadas por la fórmula (I):



15 donde R<sup>1</sup> es un grupo acetoxi, 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
tio o 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio y R<sup>2</sup> es un átomo de  
hidrógeno o un grupo hidroxilo, o sales farmacéuticamente  
aceptables de los mismos y compuestos inhibidores de la β-lac-  
tamasa con un anillo de β-lactama.

20 Las cefalosporinas representadas por la fórmula (I) y  
sus sales farmacéuticamente aceptables, que fueron puestas  
a punto por los actuales inventores, son sustancias útiles  
con excelentes características tales como un amplio espectro  
antibacteriano.

25 Los inventores han hallado, como resultados de amplios  
estudios, que cuando una cefalosporina representada por la  
fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la mis-  
ma se mezcla con un compuesto inhibidor de la β-lactamasa que  
tiene un anillo de β-lactama, este último hace difícil que  
las cefalosporinas representadas por la fórmula (I) y sus  
sales farmacéuticamente aceptables sean afectadas por la β-lac-  
tamasa y la composición resultante presenta un efecto sinér-  
gico sobre la actividad antibacteriana.

30

1 Un objeto de esta invención es proporcionar una composición antibacteriana con una actividad antibacteriana pronunciada contra las bacterias Gram-negativas, incluso en grandes poblaciones, especialmente contra Escherichia coli,  
5 Proteus species, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa.

Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición antibacteriana activa para las bacterias patógenas que son resistentes a las penicilinas o cefalosporinas convencionales.  
10

Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición antibacteriana capaz de aumentar la velocidad bactericida y la eficacia terapéutica.

Otros objetos y ventajas de esta invención resultarán evidentes mediante la siguiente descripción.  
15

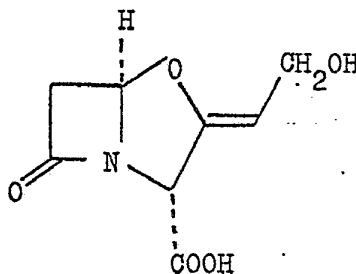
De acuerdo con esta invención, se proporciona una composición antibacteriana para uso en medicina que comprende una cefalosporina representada por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa que contiene un anillo de  $\beta$ -lactama.  
20

Las sales farmacéuticamente aceptables citadas son las comúnmente empleadas como sales de cefalosporinas, incluidas las formadas con metales como sodio, potasio y calcio, sales de amonio y sales con aminas como procaína, N,N-dibenciletilendiamina y similares.  
25

Los compuestos inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama utilizados en esta invención incluyen las penicilinas y cefalosporinas inhibidoras de la  $\beta$ -lactamasa y los ácidos clavulánicos. Las penicilinas y cefalosporinas inhibidoras de la  $\beta$ -lactamasa son, por ejemplo, cloxacilina,  
30

1 dicloxacilina, oxacilina, flucloxacilina, meticilina, cefo-  
xitina y ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -cianometiltioacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-{5-  
(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico  
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales farma-  
cúticamente aceptables tienen el mismo significado que el in-  
dicado antes para las sales de las cefalosporinas representa-  
das por la fórmula (I).

Entre los ácidos clavulánicos se encuentran, por ejemplo,  
10 el compuesto representado por la siguiente fórmula y sus sa-  
les farmacéuticamente aceptables:



15 Estas sales farmacéuticamente aceptables son las mismas  
que las sales de las cefalosporinas representadas por la fór-  
mula (I).

20 La relación adecuada de la cefalosporina representada  
por la fórmula (I) al compuesto inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa  
con un anillo de  $\beta$ -lactama en la composición de esta invención  
varía hasta cierto punto con el tipo de bacteria patógena ob-  
jetivo y con los síntomas pero generalmente está comprendida  
entre 1:0,04 y 1:5 (en relación ponderal o en relación de po-  
25 tencias), preferiblemente entre 1:0,1 y 1:1,5 (en relación  
ponderal o en relación de potencias).

30 En esta invención, el tipo de compuestos inhibidores de  
la  $\beta$ -lactamasa que contiene un anillo de  $\beta$ -lactama puede ser  
seleccionado adecuadamente teniendo en cuenta la bacteria pa-  
tógena particular.

1           La composición antibacteriana para uso en medicina de  
esta invención se utiliza preferiblemente como inyección pa-  
renteral, aunque puede emplearse en otras formas de dosifica-  
ción y a través de otras vías de administración, de forma si-  
5           milar a los antibióticos conocidos como las penicilinas y ce-  
falosporinas convencionales. También puede utilizarse en for-  
ma de unguento y preparado para administración rectal.

          Cuando se utiliza como inyección, la composición antibac-  
teriana de esta invención puede mezclarse con vehículos o  
10           diluyentes sólidos o líquidos, que son convencionalmente em-  
pleados en inyecciones de los antibióticos conocidos. Entre  
los vehículos, el más frecuentemente utilizado es el agua esterili-  
zada. La composición antibacteriana de esta invención, na-  
turalmente, puede encontrarse en forma de polvo que puede di-  
15           solverse en vehículos adecuados como agua esterilizada, solu-  
ción glucosada y solución salina fisiológica para uso como  
inyección.

          Para administrar la composición antibacteriana de esta  
20           invención al hombre en forma de inyección, generalmente es  
adecuada la inyección intravenosa (incluida la infusión por  
goteo) o la inyección intramuscular.

          La dosis de la composición antibacteriana de esta inven-  
ción se selecciona adecuadamente teniendo en cuenta la rela-  
25           ción entre la cefalosporina representada por la fórmula (I)  
y el compuesto inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa con el anillo de  
 $\beta$ -lactama, la edad del paciente y el tipo o los síntomas de  
la enfermedad infecciosa. La dosis adecuada de una inyección  
oscila generalmente entre 0,5 y 10 g de potencia al día para  
30           el adulto pero esta dosis no se limita a estos valores.

          Para administrar la composición antibacteriana de esta

1 invención como inyección intramuscular, puede utilizarse jun-  
to con los fármacos habitualmente empleados en las inyeccio-  
nes como analgésicos, por ejemplo hidrocioruro de lidocaina.

5 La eficacia de la composición antibacteriana de esta in-  
vención es ilustrada más adelante mediante los ejemplos de  
ensayo y los dibujos que acompañan a esta memoria son una re-  
presentación esquemática de los resultados de los ensayos.

10 En los dibujos, la Figura 1 indica las actividades antibac-  
terianas del 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbo-  
nilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-te-  
trazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico (al que nos  
referiremos como T-1551 Na) y de la met icilina sódica frente  
a Escherichia coli, TK-3, que es una cepa clínicamente aisla-

15 da. La Figura 2 muestra las actividades antibacterianas del  
T-1551 Na y de la met icilina sódica frente a Klebsiella  
pneumoniae Y-4, que es una cepa clínicamente aislada; la Figu-

20 ra 3 muestra las actividades antibacterianas del T-1551 Na y  
del clavulanato potásico frente a Escherichia coli GN 6299,  
que es una cepa clínicamente aislada; la Figura 4 muestra las

25 actividades antibacterianas del T-1551 Na y del clavulanato  
potásico frente a Klebsiella pneumoniae GN 69, que es una  
cepa clínicamente aislada, y la Figura 5 muestra las activi-  
dades antibacterianas del T-1551 Na y del clavulanato potásico  
frente a Pseudomonas aeruginosa GN 3345, que es una cepa clí-  
nicamente aislada.

#### EJEMPLO DE ENSAYO 1

Ensayo de inhibición del crecimiento sobre cepas clínicamente  
aisladas

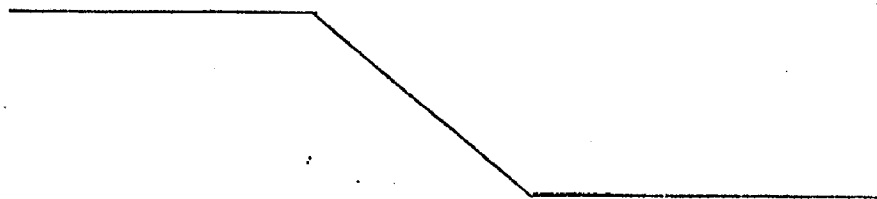
30 Un agar de infusión de corazón conteniendo la cantidad  
prescrita de met icilina sódica o T-1551 Na se inoçula con la

1 bacteria a ensayar a razón de unas  $10^8$  células/ml. Después de  
 5 incubar durante 18 horas a  $37^\circ\text{C}$ , se examina el crecimiento de  
 la bacteria de ensayo. Los resultados del ensayo están indi-  
 cados en las Tablas I, II y III. En cada tabla, el símbolo  
 (+) significa que la bacteria de ensayo crece y (-) significa  
 que la bacteria de ensayo no crece. De las Tablas I, II y  
 III se deduce que la combinación de meticilina sódica y T-1551  
 Na ejerce un efecto sinérgico sobre la inhibición del cre-  
 cimiento de las bacterias patógenas.

10 TABLA I  
Escherichia coli, cepa TK-3

Meticilina sódica ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	3200	-	-	-	-	+	+	+	+	+
1600	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
800	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
400	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
200	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
100	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
50	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
25	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12,5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	200	100	50	25	12,5	6,25	3,13	1,56	0,78	0 ( $\mu\text{g/ml}$ )

T-1551 Na



30

1

TABLA II

Klebsiella pneumoniae, cepa Y-4

		(µg/ml)										
5	Meticilina sódica	3200	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		1600	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		800	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		400	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		200	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		100	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		50	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		25	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		12,5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10			200	100	50	25	12,5	6,25	3,13	1,56	0,78	0
												(µg/ml)
15			T-1551 Na									

TABLA III

Pseudomonas aeruginosa, cepa S-111

		(µg/ml)										
20	Meticilina sódica	3200	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		1600	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		800	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		400	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		200	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		100	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		50	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		25	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		12,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25			200	100	50	25	12,5	6,25	3,13	1,56	0,78	0
												(µg/ml)
30			T-1551 Na									

1

EJEMPLO DE ENSAYO 2

Actividad  $\beta$ -lactamásica específica

5

La actividad  $\beta$ -lactamásica fué analizada por el método de ensayo yodométrico a 30°C, siguiendo el procedimiento de Perret { C.J. Perret, "Iodometric Assay of Penicillinase" Nature, 174, 1012-1013 (1954) }, a excepción de que se utilizó una solución tampón de fosfato 0,1M (pH 7,0) en lugar de la solución tampón de fosfato 0,2M (pH 6,5). Una unidad de actividad  $\beta$ -lactamasa corresponde a la cantidad de  $\beta$ -lactamasa que descompone a 1 micromol/hora de T-1551 Na en una solución tampón de fosfato 0,1M (pH 7,0) que contiene 8 milimoles del sustrato.

10

15

En la Tabla IV, se indican las actividades específicas de  $\beta$ -lactamasa de Escherichia coli TK-3 , Klebsiella pneumoniae Y-4 y Pseudomonas aeruginosa S-111.

TABLA IV

Cepa	Actividad de $\beta$ -lactamasa (unidades/mg de peso seco)
<u>Escherichia coli</u> TK-3	53
<u>Klebsiella pneumoniae</u> Y-4	30
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> S-111	5,2

20

25

EJEMPLO DE ENSAYO 3

Actividad antibacteriana contra cepas clínicamente aisladas

El siguiente ensayo se realizó para examinar si el efecto sinérgico de la composición de esta invención, confirmado por el ensayo de inhibición del crecimiento en el Ejemplo de Ensayo 1, va o no acompañado de un efecto antibacteriano.

30

Se inculó una bacteria patógena, a razón de unas  $10^8$  células/ml, en un caldo nutriente conteniendo T-1551 Na (50  $\mu$ g/ml) solo, T-1551 Na (25  $\mu$ g/ml) más meticilina sódica

1 (25 µg/ml) o meticilina sódica (50 µg/ml) sola. El caldo inoculado se incubó a 37°C y se determinó el número de células vivas en el caldo de cultivo a intervalos de tiempo predeterminados.

5 Los resultados del ensayo se encuentran en las Figuras 1 y 2 y se ha confirmado que la actividad antibacteriana ha aumentado por el uso conjunto de T-1551 Na y meticilina sódica. La concentración mínima de inhibición del T-1551 Na o de la meticilina sódica contra Escherichia coli TK-3 o Klebsiella pneumoniae Y-4 es mayor de 800 µg/ml en cada caso.

10 EJEMPLO DE ENSAYO 4

Efecto del uso combinado sobre la infección experimental en ratones

15 Unos ratones macho (5 ratones por grupo) de la variedad ICR de 4 semanas de edad, son inoculados intraperitonealmente con el número prescrito de bacterias patógenas suspendidas en mucina al 5 %. Al cabo de 1 y 2 horas después de la inoculación, se administran subcutáneamente los preparados experimentales indicados en la Tabla V para examinar el efecto protector. Los resultados obtenidos están indicados en la Tabla V, donde el efecto protector se expresa como DE<sub>50</sub>.

20 TABLA V

Bacteria infecciosa	Dosis de ataque (células/ratón)	DE <sub>50</sub> , mg/ratón		
		T-1551 Na + Meticilina sódica (2:1)	T-1551 Na	Meticilina sódica
<u>K. pneumoniae</u> Y-4	5,7 x 10 <sup>7</sup>	4,8	>26,8	>50
<u>K. pneumoniae</u> Y-53	1,0 x 10 <sup>7</sup>	1,66	>10,0	>46,6

25 Como se observa en la Tabla V, el efecto sinérgico del uso combinado de T-1551 Na y meticilina sódica sobre la inhibi-

30

1 ción del crecimiento de las bacterias patógenas, que había sido hallado in vitro, también se observa mediante el experimento de protección de un animal contra la infección.

5 EJEMPLO DE ENSAYO 5

Se repite la misma operación que en el Ejemplo de Ensayo 1 a excepción de que la meticilina sódica se sustituye por clavulanato potásico y las bacterias experimentales se sustituyen por las indicadas en las Tabla VI, VII y VIII, obteniéndose los resultados también indicados en las Tablas VI, VII y VIII.

10

15

20

25

30

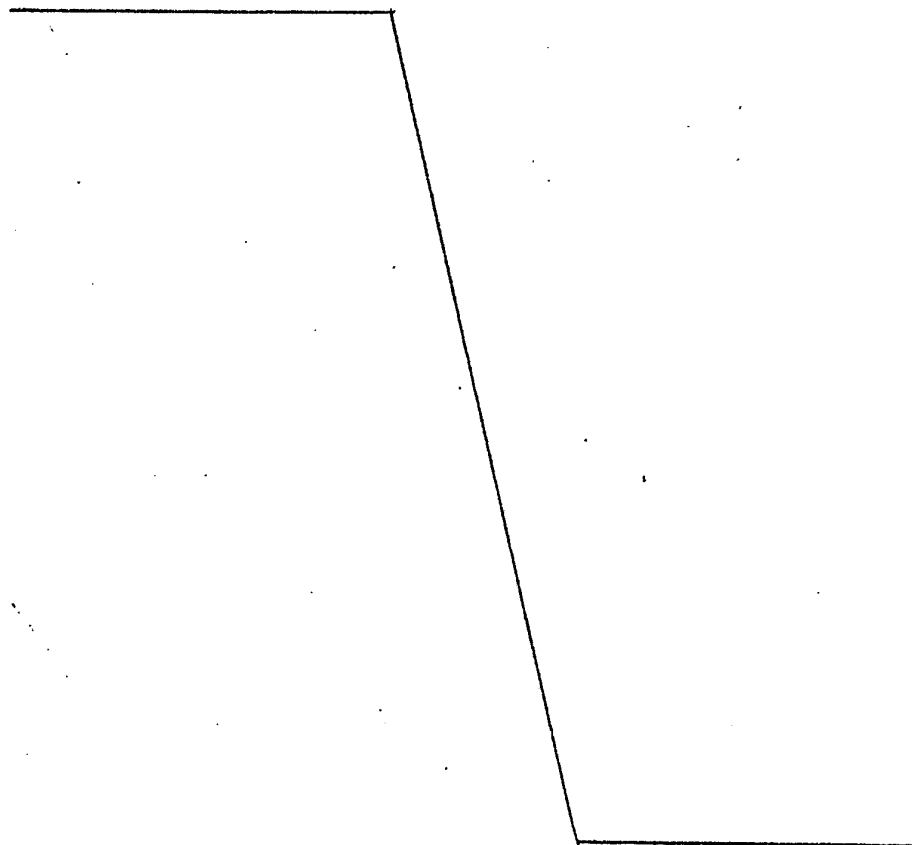


TABLA VI  
Escherichia coli, cepa GN 6299

(µg/ml)	800	200	50	12,5	3,1	0,8	0,2	0 (µg/ml)
100	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-
6,25	-	-	-	-	-	-	-	-
1,6	-	-	-	-	-	-	-	-
0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
0	+	+	+	+	+	+	+	+

Clavulanato potásico

T-1551 Na

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI

Escherichia coli, cepa GN 6299

	Clavulanato potásico (µg/ml)										
		100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15		800		200		50		12,5		3,1	

T-1551 Na

20

25

30

TABLA VI

Escherichia coli, cepa GN 6299

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	50		12,5		3,1		0,8		0,2		0 (µg/ml)

T-1551 Na

TABLA VII  
*Klebsiella pneumoniae*, cepa G: 69

( $\mu$ g/ml)	800	200	50	12,5	3,1	0,8	0,2	0 ( $\mu$ g/ml)
100	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-
6,25	-	-	-	-	-	-	-	-
1,6	-	-	-	-	-	-	-	-
0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	+	+	+	+	+	+	+

Clavulanato potásico

T-1551 Na

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VII

Klebsiella pneumoniae, cepa GN 69

1									
		(µg/ml)							
		100	-	-	-	-	-	-	-
5			-	-	-	-	-	-	-
		25	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
		6,25	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
10			-	-	-	-	-	-	-
		1,6	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
		0,4	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
		0	-	-	+	+	+	+	+
15			800		200		50		12,5
20									
25									
30									

T-1551 Na

TABLA VII

Klebsiella pneumoniae, cepa GY 69

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
200			50		12,5		3, 1		0,8		0,2	0 (µg/ml)

T-1551 Na

1

TABLA VIII

Pseudomonas aeruginosa, cepa GN 3345

	(µg/ml)										
	100	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
5		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	25	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	12,5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
10		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	3,1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	0,4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	0	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
15		800		200		50		12,5		3,1	0
		T-1551 Na									(µg/ml)

EJEMPLO DE ENSAYO 6

20 Se repite la misma operación que en el Ejemplo de Ensayo 3, a excepción de que la meticilina sódica se sustituye por clavulanato potásico, las bacterias patógenas se sustituyen por las indicadas en las Figuras 3 a 5 y se inoculan a razón de  $10^6$  células/ml en lugar de  $10^8$  células/ml, para obtener los resultados indicados en las Figuras 3, 4 y 5.

25 Los resultados de los ensayos descritos en los Ejemplos de Ensayo 1 a 6 son típicos de la actividad farmacológica de la composición antibacteriana de esta invención. Cuando se emplean otros compuestos inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama, como oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, cefoxitina y ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -ciano-  
30 metiltioacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-

1 lil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y sus sales sódicas, se obtienen resultados similares a los obtenidos con meticilina sódica y clavulanato potásico.

5 Y cuando se utilizan otras cefalosporinas representadas por la fórmula (I) distintas del T-1551 Na, se obtienen efectos similares a los obtenidos con el T-1551 Na.

De la descripción anterior se deduce que la composición antibacteriana para uso médico de acuerdo con esta invención es eficaz en la terapia de diversas enfermedades cuyos organismos causantes son bacterias sensibles a las respectivas penicilinas y cefalosporinas. La composición de esta invención es especialmente muy útil en la terapia de diversas enfermedades como, por ejemplo, las de medicina general y urología, producidas por bacterias sensibles a las cefalosporinas representadas por la fórmula (I) o a sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente las pertenecientes a las bacterias Gram-negativas (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Proteus species, etc).

20 Esta invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos que son simplemente ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

25	7-{D(-)- $\alpha$ -(4-Etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-	
	{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-	500 mg
	$\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado	potencia
	meticilina sódica esterilizada	500 mg
		potencia

30 Los ingredientes anteriores se disuelven en 4 ml de una solución que contiene 0,5 % (peso/volumen) de hidrocloreuro de lidocaina, para obtener una solución inyectable que se diluye cuando se utiliza.

1

EJEMPLO 2

7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

5 meticilina sódica esterilizada 500 mg potencia

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 3

10

7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

meticilina sódica esterilizada 1 g potencia

15 Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de una solución de glucosa al 5 % para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 4

20

7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 2 g potencia

meticilina sódica esterilizada 1 g potencia

Los ingredientes anteriores se disuelven en 250 ml de una transfusión para obtener una infusión de goteo.

EJEMPLO 5

25

7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 250 mg potencia

meticilina sódica esterilizada 250 mg potencia

30

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de una

1 solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 6

5 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia  
metecilina sódica 500 mg potencia

10 Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de agua destilada y se liofilizan en la forma habitual para obtener una composición. Esta composición se disuelve en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 7

15 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia  
cloxacilina sódica esterilizada 500 mg potencia

20 Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 8

25 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia  
cloxacilina sódica esterilizada 500 mg potencia

30 Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

1

EJEMPLO 9

7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

5 oxacilina sódica esterilizada 500 mg potencia

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 10

10

7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

cefoxitina sódica esterilizada 500 mg potencia

15

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 11

20

7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

flucloxacilina sódica esterilizada 500 mg potencia

25

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 12

30

7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido]-  
3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia

metecilina sódica esterilizada 500 mg potencia

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

1. ción salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 13

5 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia  
metecilina sódica esterilizada 500 mg potencia

Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

EJEMPLO 14

10 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-  
3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato sódico esterilizado 1 g potencia  
clavulanato potásico esterilizado 300 mg potencia

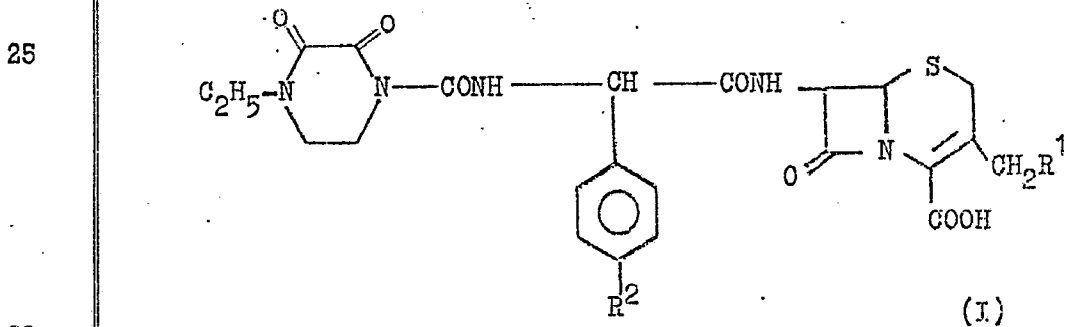
15 Los ingredientes anteriores se disuelven en 20 ml de solución salina fisiológica para obtener una solución inyectable.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1.- Un método para la preparación de una composición de cefalosporina, caracterizado porque comprende:

(a) combinar adecuadamente como ingredientes activos una cefalosporina representada por la fórmula:



1 donde R<sup>1</sup> representa un grupo acetoxi, 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio o 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama, en una  
5 proporción del compuesto inhibidor de  $\beta$ -lactama a la cefalosporina ó a su sal farmacéuticamente aceptable de 0,1 a 1,5;

10 (b) disolver la composición procedente de la etapa anterior en un diluyente adecuado para obtener una solución aceptable para su uso como inyectable o infusión de goteo.

15 2.- Un método según la reivindicación 1, donde el compuesto inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama es una penicilina inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 3.- Un método según la reivindicación 1, donde el compuesto inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama es una cefalosporina inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 4.- Un método según la reivindicación 1, donde el compuesto inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con un anillo de  $\beta$ -lactama es un ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5.- Un método según la reivindicación 2, donde la penicilina inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa es cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina, meticilina, flucloxacilina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

6.- Un método según la reivindicación 3, donde la cefalosporina inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa es cefoxitina,

1 ácido 7  $\beta$ -( $\alpha$ -cianometiltioacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-{ 5-(1-  
metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil } -  $\Delta^3$  -cefem-4-carboxili-  
co o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7.- Un método según la reivindicación 4, donde  
en la fórmula (I),  $R^1$  representa un grupo 5-(1-metil-1,2,  
3,4-tetrazolil)tio y  $R^2$  representa un grupo hidroxilo.

8.- Un método según la reivindicación 5, donde  
en la fórmula (I),  $R^1$  representa un grupo 5-(1-metil-1,2,3  
4-tetrazolil)tio y  $R^2$  representa un grupo hidroxilo.

10 9.- Un método según la reivindicación 6, donde  
en la fórmula (I),  $R^1$  representa un grupo 5-(1-metil-1,2,  
3,4-tetrazolil)tio y  $R^2$  representa un grupo hidroxilo.

15 10.- Un método según la reivindicación 2, donde  
la relación de mezcla (en relación ponderal o en relación  
de potencias) de la penicilina inhibidora de la  $\beta$ -lactama-  
sa a la cefalosporina representada por la fórmula (I) o a  
su sal farmacéuticamente aceptable es de 0,1 a 1,5.

20 11.- Un método según la reivindicación 3, donde  
la relación de mezcla (en relación ponderal o en relación  
de potencias) de la cefalosporina inhibidora de la  $\beta$ -lacta-  
masa a la cefalosporina representada por la fórmula (I) o  
a su sal farmacéuticamente aceptable es de 0,1 a 1,5-

25 12.- Un método según la reivindicación 4, donde  
la relación de mezcla (en relación ponderal o en relación  
de potencias) del ácido clavulánico o de su sal farmacéu-  
ticamente aceptable a la cefalosporina representada por  
la fórmula (I) o a su sal farmacéuticamente aceptable es de  
0,1 a 1,5-

30 13.- Un método según la reivindicación 10, donde  
la penicilina inhibidora, de la  $\beta$ -lactamasa es cloxacilina

1 dicloxacilina, oxacilina, meticilina, flucloxacilina, o  
una sal sódica de las mismas.

5 14.- Un método según la reivindicación 11, don-  
de la cefalosporina inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa es cefo-  
xitina, ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -cianometiltioacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
{ 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil } - $\Delta^3$ -cefem-4-  
carboxílico o una sal sódica de los mismos.

10 15.- Un método según la reivindicación 12, don-  
de el ácido clavulánico o su sal farmacéuticamente acepta-  
ble es ácido clavulánico o clavulanato potásico.

16.- Un método según las reivindicaciones 1, 13,  
14,15, donde la composición se encuentra en forma de inyec-  
ción.

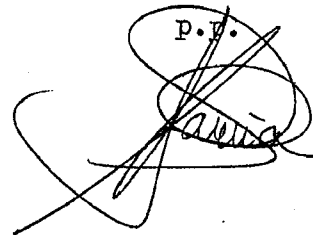
15 17.- Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-  
ta por: UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION  
DE CEFALOSPORINA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva, que consta de ventidos  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Agosto 1.979

BERNARDO UNGRIA

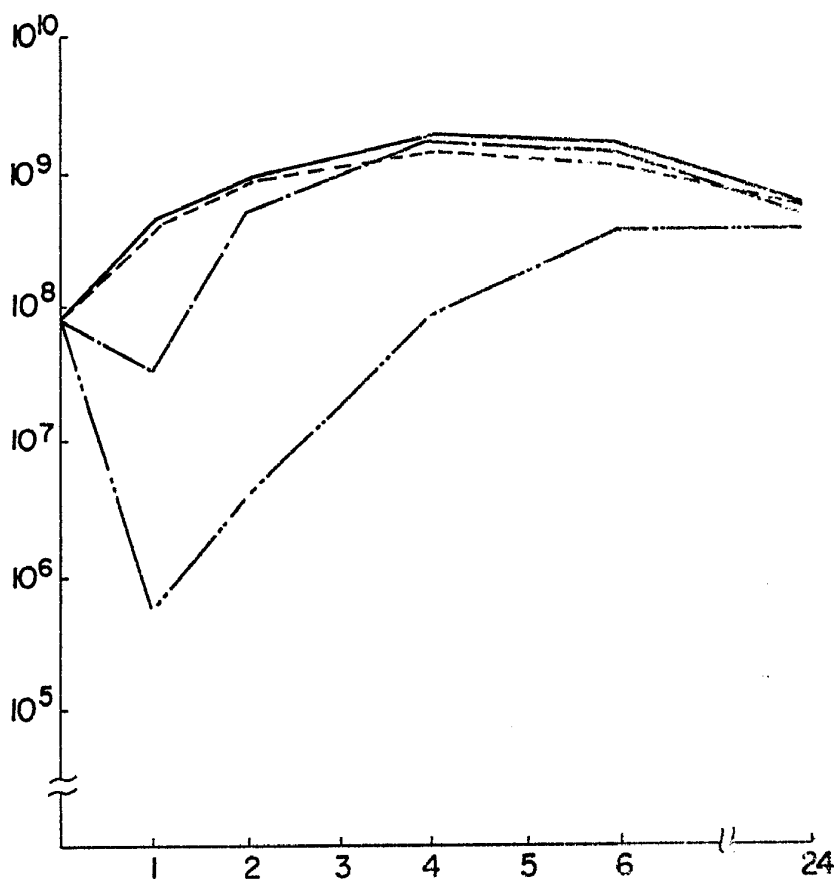
P. U.



25

30

FIG. 1

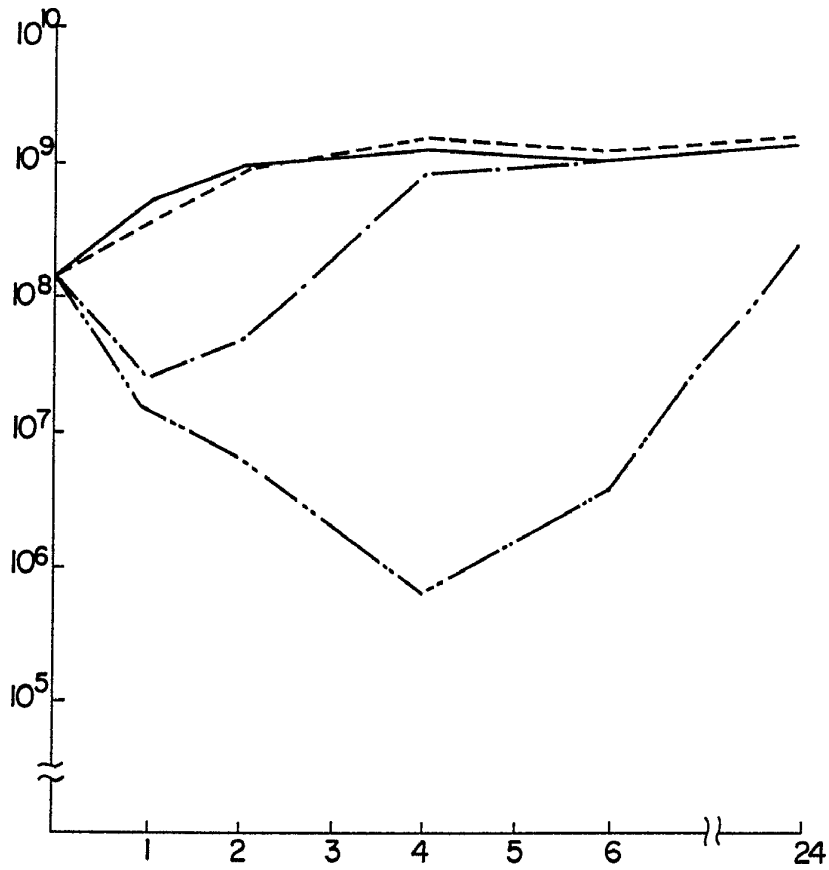


—  
- - -  
- · -  
- - -

ESCALA VARIABLE  
Madrid, 7 de Agosto de 1.979  
BERNARDO UNGRIA

p.p.

FIG. 2

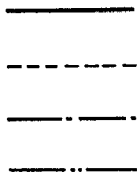
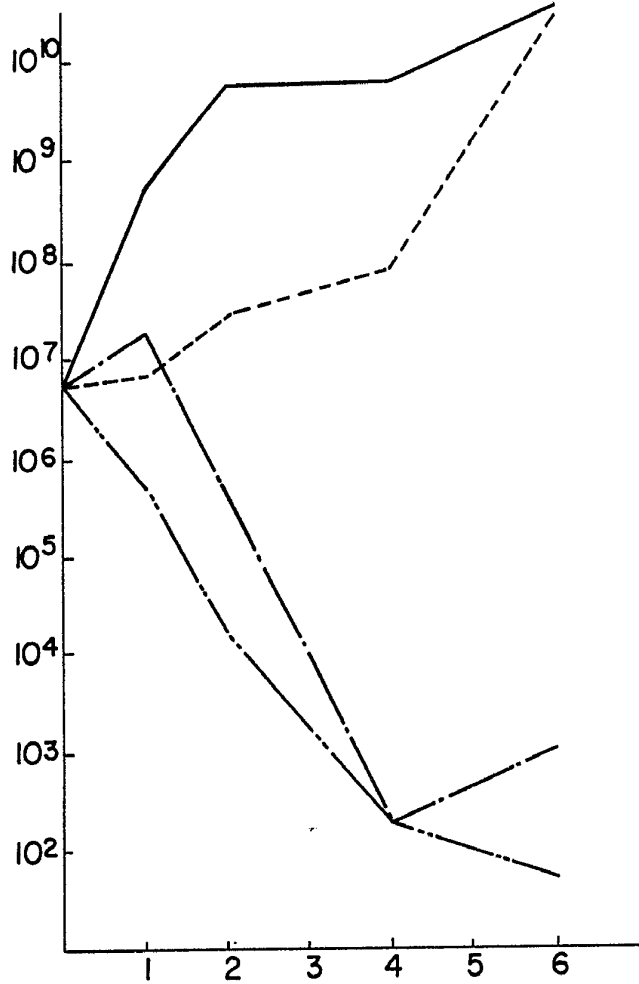


—  
- - -  
- · -  
- - -

ESCALA VARIABLE  
Madrid, 7 de Agosto de 1.979  
BERNARDO UNGRIA

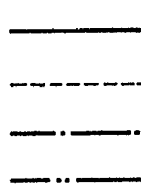
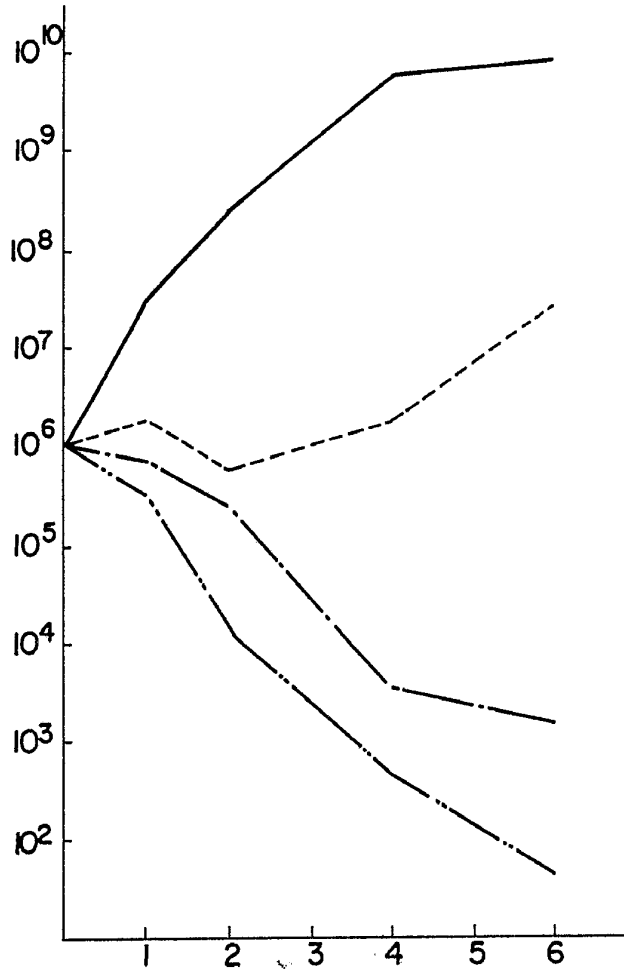
P.P.

FIG. 3



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 7 de Agosto de 1.979  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

FIG. 4

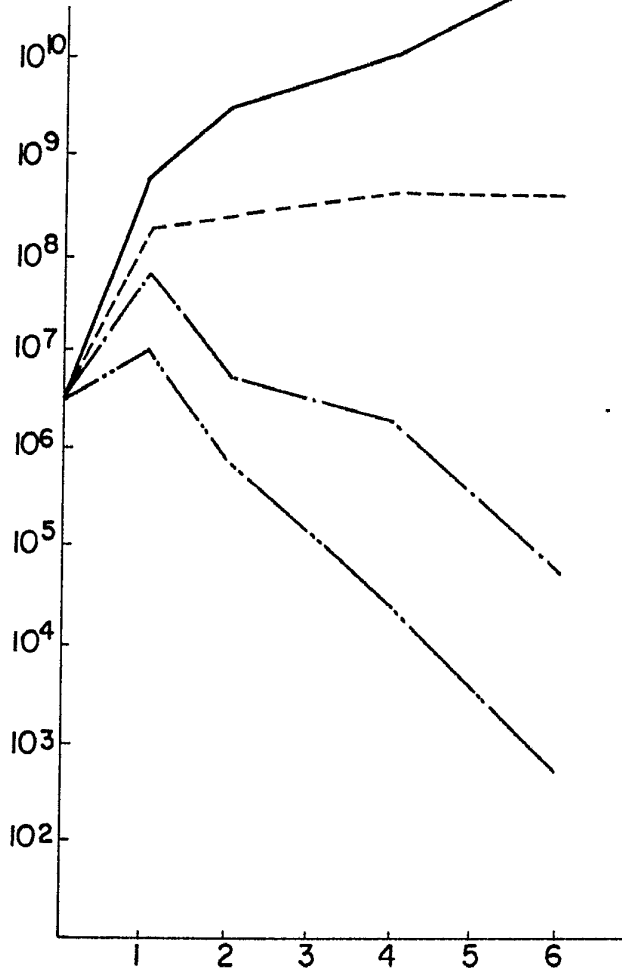


ESCALA VARIABLE  
Madrid, 7. de Agosto de 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.

FIG. 5



—  
- - -  
- · -  
- · · -

ESCALA VARIABLE  
Madrid, 7 de Agosto de 1.979  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.