

P.- 7457.

1.558.

"Ienbytning ved Penicillin"

188260



18 MAY. 1949

188260

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 19, Brønshøjvej, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA PRODUCIR PENICILINA LIBRE Y SALES DE PENICILINA"

=====
En el curso de la producción de preparados de penicilina, se desea a menudo, producir ciertas sales de penicilina



188260

o penicilina libre a partir de otras sales de penicilina. Esto se debe al hecho, entre otras cosas, de que las sales de penicilina que se recuperan con la mayor facilidad en estado cristalizado puro no son las mismas que las empleadas en la máxima medida.

Quando, por ejemplo, se desea producir sales cristalizadas puras de penicilina a partir de preparados de penicilina impuros, es, en general, lo más ventajoso, producir la sal potásica, la sal amónica o las sales de ciertas aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, etilpiperidina o dietilaminetil-p-amino--benzoato, ya que sus sales cristalizarán fácilmente en un estado muy puro a partir de soluciones fuertemente contaminadas o impuras.

Por otra parte, la sal sódica de penicilina es la que principalmente se usa. La sal cálcica se emplea también en ciertos casos, mientras que las sales antes citadas no pueden emplearse directamente.

La conversión de las sales de penicilina formadas por cristalización en, por ejemplo, la sal sódica, se realiza en general (en el caso de que el material de partida sea una sal soluble en agua) disolviendo el material de partida en agua, acidificando la solución y extrayendo la penicilina libre de ese modo por medio de un disolvente orgánico que no sea miscible con el agua. La solución de penicilina libre así obtenida es extractada luego con una solución acuosa de hidróxido sódico y la solución de la sal sódica de penicilina obtenida de este modo es deshidratada a baja temperatura (secado por congelación).



NOV. 1949

188260

Este procedimiento, sin embargo, es circunstancial e implica considerables pérdidas de penicilina. Además, la sal sódica de penicilina se da en dos modificaciones diferentes, una de las cuales es amorfa, siendo cristalizada la otra.

5 Con respecto a su uso las dos modificaciones son idénticas, pero mientras la modificación cristalina es estable incluso a temperaturas más bien altas, la modificación amorfa es muy inestable. El resto obtenido en el proceso de secado consiste en la modificación amorfa. A fin de convertirlo en
10 la modificación cristalizada es necesario un tratamiento mediante un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, alcohol o acetona, lo cual complica aún más el proceso. Si el material de partida es una sal que sólo es ligeramente soluble en agua, por ejemplo, la sal de dietilaminoetil-p-aminobenzoato;
15 este procedimiento no puede usarse y una conversión directa de sales de penicilina escasamente solubles en agua presenta en general dificultades considerables.

La finalidad del presente invento es la conversión de ciertas sales de penicilina, por ejemplo, la sal potásica
20 o amónica, o sales con ciertas aminas terciarias, tales como trietilamina, en otras sales, tales como la sal sódica o la cálcica, o en penicilina libre, por un procedimiento en el cual se evitan los mencionados inconvenientes y deficiencias. Esto se consigue poniendo una solución de una sal de penicilina,
25 con preferencia en un disolvente anhidro o casi anhidro o incluso, quizás, definitivamente seco, con preferencia, un disolvente polar, por ejemplo, un alcohol, o una mezcla de tales disolventes entre sí o con un disolvente no polar, tal como



188260

18 MAR 1949

5
10

cloroformo, en contacto con una sustancia de permutación catiónica cargada con un catión cuya sal de penicilina se desea producir, o con iones de hidrógeno si ha de producirse penicilina libre. Con ello la conversión de las sales usadas para los materiales de partida en la sal deseada o en la penicilina libre, tendrá lugar fácilmente y sin pérdidas y las sales de penicilina o la penicilina libre así obtenidas pueden usarse en solución o la solución puede sufrir otros tratamientos, por ejemplo, tratamientos mediante los cuales se obtiene un producto cristalizado.

15
20

Per este método, el producto obtenido por la permutación iónica tiene condiciones favorables para cristalizar directamente desde la solución una vez que la misma ha sido separada de la sustancia de permutación iónica. Entre los alcoholes usados como disolventes polares, son especialmente aptos los alcoholes alifáticos inferiores, tales como el metanol, el etanol, el propanol y el butanol. El método puede usarse en el caso de sales de penicilina solubles en agua así como en el caso de sales de penicilina que no sean solubles en agua, con tal de que sean solubles en el disolvente en cuestión.

25

El material de partida se disuelve en el disolvente orgánico elegido y la solución se hace pasar luego a través de una columna de una sustancia de permutación catiónica en su forma sódica. Los iones de sodio aportados por la sustancia de permutación iónica son luego permutados por los cationes de la solución de modo que se obtiene una solución de la sal sódica de penicilina. En vez de usar la sustancia



188260

de permutación catiónica en su forma sódica también puede usarse cargada con iones de hidrógeno, con lo cual se obtiene una solución de penicilina libre.

De la solución de la sal sódica cristalizada se obtiene la sal sódica cristalizada, por ejemplo, añadiendo un disolvente en el cual sea insoluble o escasamente soluble la sal sódica, al menos en ciertas condiciones, por ejemplo, en frío. A modo de ejemplo, la adición puede consistir en éter, acetato de amilo, o alcoholes superiores, por ejemplo, butanol o alcohol amílico, si tales alcoholes no se han usado como disolventes. Por otra parte, la permutación iónica puede también realizarse a temperatura relativamente elevada, y la cristalización puede llevarse a cabo enfriando la solución obtenida por el proceso de permutación iónica. Este último método es preferible, por ejemplo, en el caso de que se haya usado butanol como disolvente.

El rendimiento del proceso es considerable, en general, incluso cuando el producto ha de obtenerse en forma cristalizada. Así, es posible obtener como 90 % de la penicilina en forma de la sal sódica cristalizada.

Como sustancia de permutación iónica es posible usar en principio cualquier sustancia apta para ser usada en general como sustancia de permutación catiónica, pero las sustancias orgánicas permutadoras de iones producidas a partir de resinas artificiales son, en la mayoría de los casos, especialmente aptas para esta finalidad.

El invento se ilustrará en lo que sigue mediante unos cuantos ejemplos.



188260

EJEMPLO 1.

3 grs. de la sal potásica de penicilina conteniendo 1400 unidades por mgr. se disuelven en 50 cc. de metanol anhídrido y la solución se hace pasar a través de una columna formada por 12 grs. de la sustancia orgánica permutadora de iones vendida bajo el nombre de amberlite 1 R-1 en la forma sódica. La columna es de 15 cm. de longitud y de 1.8 cm. de diámetro y la solución se lleva a través de ella en una proporción de 3 cc. por minuto.

La columna se lava luego con 50 cc. de metanol. La parte del metanol que contiene la sal de penicilina se precipita por medio de 4 volúmenes de éter seco. La sal cristalizada se separa por filtración y se seca.

Rendimiento: 2.3 grs. de la sal sódica de penicilina con un grado de pureza correspondiente a 1640 unidades por mgr. El rendimiento equivale a 87 % del rendimiento teóricamente posible.

EJEMPLO 2.

3 grs. de sal trietilaminica de penicilina que contiene 1340 unidades por mgr. se disuelven en 50 cc. de metanol anhídrido y la solución se hace pasar a través de una columna que contiene 18 grs. de la sustancia orgánica permutadora de iones vendida bajo el nombre de amberlite 1 R-100 en la forma sódica, como se describe en relación con el ejemplo 1.

Una vez que la columna se ha lavado con 75 cc. de metanol, la parte del metanol que contiene la sal de penicilina se mezcla con 10 cc. de n-butanol después de lo cual el metanol se separa por destilación en vacío a unos 30°C.



13 1949

188260

La sal sódica de penicilina cristaliza y se separa por filtración y se seca.

Rendimiento: 2.22 grs. de sal sódica que contiene 1660 unidades por mgr. correspondiendo a un rendimiento de 92 % del teórico.

E J E M P L O 3.

Usando 3 grs. de sal etilpiperidinica de penicilina que contiene 1320 unidades por mgr. como material de partida, se realiza un proceso de permutación iónica exactamente en la misma forma que se describió en el ejemplo 1.

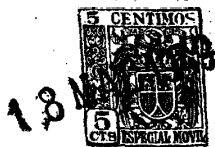
Rendimiento: 2.12 grs. de sal sódica que contiene 1660 unidades por mgr. correspondiendo a un rendimiento de 89 % del teóricamente posible.

E J E M P L O 4.

3 grs. de la sal de penicilina de dietilamino-etil-p-aminobenzoato que contiene 1000 unidades por mgr. se disuelven en una mezcla de 40 cc. de alcohol anhidro con 10 cc. de acetona, y la solución se hace pasar a través de 20 grs. de una sustancia de permutación iónica como se ha descrito antes. Una vez que la sustancia se ha lavado con 50 cc. de la misma mezcla de alcohol y acetona, la parte de la mezcla que contiene la sal de penicilina se mezcla con 10 cc. de alcohol isomilico, y la mezcla se destila en vacío a unos 30°C. hasta que se hayan separado el alcohol y la acetona.

La solución restante se enfría y se deja cristalizar a 0°C. después de lo cual la sal sódica se separa por filtración.

Rendimiento: 1.53 grs. de la sal sódica que contiene



188260

1610 unidades por mgr., lo cual equivale a un rendimiento de 82 % del teóricamente posible.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca, el 19 de mayo de 1948, bajo el número 1654/48, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

- N O T A -

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1º.- Un método para la producción de penicilina libre o de sales de penicilina, tales como la sal sódica o la cálcica, a partir de otras sales de penicilina, tales como la potásica o la amónica o de sales de penicilina con ciertas aminas terciarias, tales como trietilamina, caracterizado por poner una solución de una sal de penicilina, con preferencia en un disolvente anhidro o casi anhidro o, quizás, incluso decididamente seco, con preferencia un disolvente polar, por ejemplo, un alcohol, o una mezcla de tales disolventes
20 entre sí o con un disolvente no polar, tal como cloroformo, en contacto con una sustancia de permutación catiónica cargada con un catión cuya sal de penicilina se desea producir, o con iones de hidrógeno si ha de producirse la penicilina libre.



18 MAY 1949

188260

2º.- Métodos para la producción de penicilina libre o de sales de penicilina, en esencia como se han descrito con referencia a los ejemplos.

5 3º.- Un método para producir penicilina libre y sales de penicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

10

Madrid, 18 MAY. 1949

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL