

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

P - 8.246.-

1.930

Diosopropulxter - Penicillina

1 934 94

1 93494



1950

19 JUN 1950

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

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 DE PRODUCIR UNA SAL DIFICILMENTE SOLUBLE DE BENCILPENICILINA CON BASES ORGANICAS, ESPECIALMENTE PROCAINA ".-

En el uso clínico de penicilina se ha generalizado cada vez más el empleo de preparados con efecto retardado, con lo cual el paciente y el personal médico se evitan inconvenientes de las inyecciones reiteradas.-

5 Los preparados de penicilina con efecto retardado se producen, por lo general, poniendo en suspensión un compuesto



19 JUN 1950

1 93494

de penicilina difícilmente soluble en un aceite o en agua.-
La suspensión preparada de estemodo se inyecta por vía intramuscular.-

Algunos de los preparados difícilmente solubles de penicilina que se han usado para la finalidad mencionada son la sal de aluminio y las sales difícilmente solubles de penicilina con ciertas bases orgánicas, especialmente procaína.- Parece que la sal procaínica es especialmente adecuada.-

La sal procaínica de penicilina, denominada procaína-penicilina, puede prepararse añadiendo una solución de procaína (éster dietilaminoetilico del ácido p-aminobenzoico), en un disolvente orgánico, tal como acetato de amilo o éter, a una solución de penicilina libre en el mismo disolvente, con lo cual cristaliza la sal.- La cristalización de la procaína-penicilina puede llevarse a cabo también desde agua, a saber, añadiendo una solución acuosa de una sal de penicilina a una solución acuosa de una sal de la base orgánica, por ejemplo, un hidrocloreto.- Sin embargo, la procaína-penicilina no es tan difícilmente soluble en agua como en disolventes orgánicos y, por consiguiente, el primer método da mejores rendimientos.-

Si se desea producir una sal difícilmente soluble de penicilina G (bencilpenicilina) que, en comparación con las otras penicilinas producidas por cultivo sumergido, es la más activa, naturalmente que la penicilina usada no debe contener otras clases de penicilina que la penicilina G.- La penicilina G puede aislarse de una mezcla de penicilina haciendo uso del hecho de que la sal etil piperidinica de penicilina G es



JUN. 10 1950

1 934 54

difícilmente soluble en ciertos disolventes orgánicos.- La sal etil piperidinica puede disolverse en agua pero, a fin de producir una solución de la penicilina G libre en un disolvente no miscible con agua, el valor del pH de la solución acuosa ha de ajustarse a 2-2,5 para poner en libertad la penicilina que, luego, debe extraerse con el disolvente en cuestión, un proceso que determina siempre una considerable pérdida de penicilina, siendo una de las razones de esta pérdida el que la penicilina es inestable a valores de pH bajos.-

El presente invento se refiere a un método de producir una sal difícilmente soluble de penicilina G o bencilpenicilina con una base orgánica, especialmente procaína, por el cual resulta posible lo mismo que en el método últimamente citado, cristalizar el compuesto deseado desde un disolvente orgánico no miscible con agua, pero por el cual se evitan las pérdidas que entran en juego en la extracción de penicilina libre a pH de 2-2,5.- En el método de acuerdo con el invento, el compuesto cristalizado que forma la penicilina G libre con éter diisopropílico (Journal of the American Chemical Society, 70, No. 9, pag. 2897 (1948) se usa en lugar de una sal como intermediario para separar bencilpenicilina de las otras clases de penicilina presentes.- Dicho compuesto es fácilmente soluble en diversos disolventes orgánicos, tales como éter y acetato de amilo, en los cuales las bases orgánicas adecuadas, tales como procaína, son también solubles, y parece que cuando está disuelto en dicho disolvente, el compuesto de éter diisopropílico con bencilpenicilina es capaz de reaccionar con dichas bases orgánicas, tales como la procaína, formando de este



M. 1950

1 93494

modo la procaina-penicilina de bencilpenicilina o un compuesto correspondiente con otras bases orgánicas similares.-

De acuerdo con el presente invento, por consiguiente, el compuesto de bencilpenicilina y éter diisopropílico se hace reaccionar con la base orgánica en cuestión de un disolvente común.-

Parece que el uso de este método, por ejemplo, para la producción de la sal de bencilpenicilina con procaina, da como resultado rendimientos muy satisfactorios.-

Aplicado a la producción de la sal procainica de bencilpenicilina, el método puede llevarse a cabo en la forma siguiente:

A una solución de penicilina impura en acetato de amilo o éter se añaden 2 a 4 volúmenes de éter diisopropílico.-

Después de reposar durante un corto tiempo, el compuesto de éter diisopropílico y bencilpenicilina se separa por cristalización, mientras las otras penicilinas quedan en solución.- La sustancia cristalizada se separa por filtración y se disuelve de nuevo en acetato de amilo, después de lo cual se añade algo de alcohol, por ejemplo, 1/4 de volumen, junto con una solución de procaina en acetato de amilo, calculada para dar un exceso de procaina.- Por reposo en frío, se separa por cristalización la sal pura de procaina-bencilpenicilina.-

Este resultado no podía preverse, ya que anteriormente no se ha sabido que el compuesto de bencilpenicilina con éter diisopropílico es capaz de reaccionar con bases orgánicas, tales como la procaina.-



1950

1 93494

En lo que sigue se ilustrará el invento por medio de un ejemplo no limitativo.-

E J E M P L O.

5 A 200 c.c. de una solución de penicilina impura en acetato de amilo (grado de pureza: 750 unidades por mgr; potencia: 103.000 unidades por c.c.), se añaden 600 c.c. de éter diisopropílico.- Después de 2 horas de reposo a 0º C., el precipitado cristalizado se separa por filtración.- Luego el precipitado se disuelve en 150 c.c. de acetato de amilo y 30
10 c.c. de alcohol, y se añade una solución de 10 grs. de procaína en 60 c.c. de acetato de amilo.- Después de 4 horas de reposo, se separa por filtración la procaína-penicilina precipitada.-

15 El producto es blanco y cristalino y la potencia es de 1.000 unidades por mgr.- El rendimiento, calculado sobre la cantidad de bencilpenicilina usada, varía desde 65-70%.-

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca con fecha 20 de Junio de 1.949, bajo el número 2072/49, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Pa-



1950

1 934 94

tente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 19.- Un método de producir una sal difícilmente soluble en bencilpenicilina con una base orgánica, especialmente procaína, en el cual un compuesto de bencilpenicilina con éter diisopropílico se hace reaccionar con la base orgánica en un disolvente común.-

10 20.- Un método tal como se expone en el punto 19, para la producción de una sal de bencilpenicilina con procaína, en el cual el compuesto de bencilpenicilina con éter diisopropílico se produce añadiendo un exceso de éter diisopropílico a una solución de una mezcla de bencilpenicilina con otra u otras clases de penicilina, después de lo cual el compuesto es precipitado por enfriamiento a reposo, filtrado, 15 disuelto de nuevo y hecho reaccionar con la base orgánica.-

30.- Un método de producir una sal difícilmente soluble de bencilpenicilina con bases orgánicas, especialmente procaína.-

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

La presente Memoria consta de seis páginas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid,

19 JUN 1950

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder

Arbe