



P.- 8826.-  
U.S. Serial 56681 - Case X 2130.

196992

13 MAR. 1951

**MALE REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

196992

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 ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

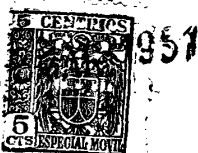
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR SALES INSOLUBLES DE PENICILINA"

-o-

El presente invento se refiere a penicilina y más particularmente a una sal nueva y útil de la misma.

Según el presente invento, se ofrece un procedimiento nuevo y perfeccionado de preparar la sal 2-cloroprocaínica de penicilina, que comprende poner en solución penicilina y 2-cloroprocaína o una sal de adición ácida de la misma en un disolvente de reacción en el cual la sal 2-cloroprocaínica de la penicilina es relativamente insoluble,

5



196992

con la penicilina y la 2-cloroprocaína o una sal de adición  
ácida de la misma en solución en cantidades que forman mu-  
cho más de la sal 2-cloroprocaínica de la penicilina de la  
que se disuelve en el disolvente de reacción, para obtener  
5 así un precipitado y recuperar éste.

El presente invento ofrece además un procedimien-  
to de obtener penicilina purificada que comprende precipitar  
penicilina de solución como la sal 2-cloroprocaínica, sepa-  
rar esta sal 2-cloroprocaínica de penicilina y recuperar la  
10 penicilina de dicha sal.

Un objeto de nuestro invento es ofrecer una sal  
insoluble de penicilina. Otro objeto es ofrecer un procedi-  
miento por el cual se puede realizar fácilmente el aislamien-  
to de penicilina virtualmente pura de una solución de penici-  
15 lina pura. Otro objeto es ofrecer una sal insoluble de pe-  
nicilina capaz de prolongar la eficacia terapéutica de la pe-  
nicilina. Otros objetos se verán en la siguiente descrip-  
ción de nuestro invento.

Al conseguir los objetos mencionados y otros, he-  
20 mos obtenido una nueva sal de penicilina que muestra pequeña  
solubilidad en agua y en los disolventes orgánicos comunes,  
ofreciendo así un medio conveniente de aislar la penicilina  
de sus soluciones. Además, nuestra nueva sal de penicilina,  
cuando se administra en forma terapéutica adecuada como lue-  
25 go se describe, ofrece una concentración sanguínea de peni-  
cilina de eficacia terapéutica durante un periodo de 24 ho-  
ras o más.

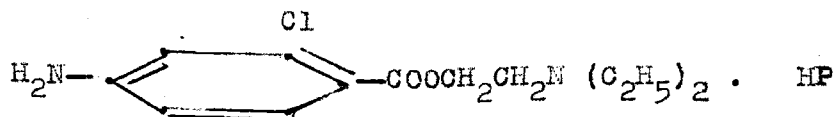
Nuestra nueva sal de penicilina comprende la sal



1951

196992

2-cloroprocaínica de penicilina y puede representarse por la siguiente fórmula:



5 donde HP representa la forma ácida de penicilina.

Nuestra nueva combinación puede prepararse por reacciones químicas de adición de metátesis. Así, por ejemplo, la forma ácida de penicilina puede hacerse reaccionar con la 2-cloroprocaína básica, o una sal metálica o similar de penicilina puede hacerse reaccionar con una sal de adición ácida de 2-cloroprocaína, realizándose con preferencia las reacciones en un disolvente en el cual son solubles todos los componentes químicos excepto la sal 2-cloroprocaínica de penicilina.

15 Según se usa más arriba el término "penicilina" se emplea en su sentido genérico, incluyendo las diversas penicilinas producidas por el acostumbrado procedimiento de crecimiento de moho de la producción de penicilina. Así, en la palabra "penicilina" incluimos las diversas penicilinas  
20 particulares que se sabe que son producidas por los métodos habituales de crecimiento de moho. Ejemplos de los productos de crecimiento de moho son la penicilina G (bencil-penicilina), penicilina F, penicilina dihidro F, penicilina K, penicilina X y similares.

25 Para mayor comodidad, los siguientes ejemplos e ilustraciones que exponen los diversos aspectos de nuestro invento se referirán en general a la bencil-penicilina, pe-



196992

ro debe entenderse que nuestro invento no se limita a esta penicilina especial, sino que puede emplearse, virtualmente con los mismos resultados, con otras penicilinas producidas normalmente por muchos productores de las mismas.

5

Ejemplo 1.

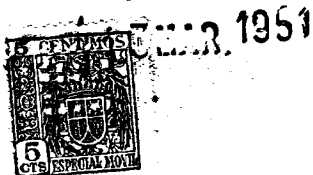
40 g. de bencil-penicilina sódica pura se disuelven en 5 litros de agua fría (5° C). Se añade suficiente ácido sulfúrico para reducir el pH de la solución a unos 2.2, y la solución acuosa se extrae con unos 5 litros de acetato amílico. Al extracto de acetato amílico que contiene bencilpenicilina en su forma ácida se añaden lentamente y con vigorosa agitación 500 ml. de una solución fría de acetato amílico que lleva disueltos unos 32 g. de 2-cloroprocaína. Después de añadir la solución de 2-cloroprocaína, se separan cristales blancos de la sal 2-cloroprocaínica de la bencilpenicilina. Los cristales se separan por filtración, se lavan con acetona y se secan en una cámara al vacío.

15

Ejemplo 2.

Una solución de penicilina (virtualmente bencilpenicilina, pero que contiene algo de penicilina F, dihidro F y K) en acetato amílico se obtiene según los métodos comerciales conocidos haciendo crecer un moho productor de penicilina, extrayendo el agente de cultivo del crecimiento de moho con acetato amílico, y clarificando el extracto. A 10 litros de esta solución de acetato amílico, que contiene unos 9 g. de penicilina en forma ácida, se añaden lentamente y con agitación 200 ml. de acetato amílico, en el cual

25



196992

van disueltos 7 g. de 2-cloroprocaína. Después de añadir toda la solución de 2-cloroprocaína, se continúa la agitación durante unas dos horas para asegurar la precipitación virtualmente completa de la sal 2-cloroprocaínica de penicilina. Luego la sal cristalina se separa por filtración y se seca.

La penicilina se recupera de su sal 2-cloroprocaínica insoluble como sigue: 0,5 g. de la sal 2-cloroprocaínica de penicilina se disuelven en unos 400 ml. de agua fría y se añade lentamente suficiente ácido sulfúrico para acidificar la solución hasta un pH aproximado de 2. La mezcla acidificada se extrae con unos 100 ml. de acetato amílico, después de lo cual la penicilina se disuelve en este último y la 2-cloroprocaína en la forma de su sal sulfática se disuelve en la fase acuosa. La capa de acetato amílico se separa de la capa acuosa, y la penicilina se recupera en forma purificada del acetato amílico por extracción de éste con alcali acuoso diluido, o por otros procedimientos aisladores conocidos. Por procedimiento de aislamiento del carácter mencionado y similar, puede efectuarse la importante purificación de la penicilina, siendo el grado de purificación tanto como de un 25% o más cuando se emplean preparados de penicilina relativamente brutos.

Ejemplo 3.

A una solución de 5 g. de la sal potásica de benzil-penicilina virtualmente pura en 100 ml. de agua fría, se añade lentamente y con agitación una solución de 4.5 g. de

13 MAR. 1955



196992

hidrocloruro de 2-cloroprocaína disuelta en 100 ml. de agua. La sal de 2-cloroprocaína precipita en forma cristalina. La sal se separa por filtración y se seca.

Ejemplo 4.

5                   A 500 ml. de una solución acuosa que contiene una mezcla de las sales sódicas impuras de las penicilinas G. F. dihidro F y K en la cantidad de unos 20 g. se añaden unos 22 g. de sulfato de 2-cloroprocaína, disueltos en 200 ml. de agua. El precipitado de la sal 2-cloroprocaínica de  
10                   penicilina que se separa se filtra y se seca.

                  La sal 2-cloroprocaínica de penicilina, que se puede preparar por los métodos anteriores y otros similares, muestra una solubilidad en extremo baja en agua y en los disolventes orgánicos comunes. Por vía de ejemplo, la solubilidad en agua de la sal 2-cloroprocaínica de la bencil-  
15                   penicilina se aproxima al 0.25% (peso-volumen) a 29° C. La fórmula empírica de la sal corresponde a  $C_{29}H_{37}O_6N_4S Cl$ , y el peso molecular es 604. La sal 2-cloroprocaínica de bencil-penicilina purificada se funde a unos 92-94° C, y las sa-  
20                   les 2-cloroprocaínicas de penicilina F, dihidro F etc. tienen puntos de fusión que se aproximan al valor anterior.

                  Para fines terapéuticos la sal 2-cloroprocaínica de penicilina se administra por vía intramuscular en una suspensión finamente dividida de la sal en un vehículo líquido.  
25                   Vehículos adecuados para obtener suspensiones inyectables son los acuosos y los oleaginosos, por ejemplo, agua y aceites vegetales como el de semillas de algodón, sésamo y

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1951

196992

similares. Se comprenderá fácilmente que el tamaño de partículas de la sal debe ser lo bastante pequeño para dejar que las mismas pasen fácilmente por la luz de la aguja hipodérmica sin atascarse en ella ni bloquearla. Por vía de ejemplo, un tamaño de partículas que evita el bloqueo de una aguja de 20 mallas es el que pasa fácilmente por un tamiz de 200 mallas.

Por vía de ejemplo, una composición medicinal acuosa que después de la inyección intramuscular puede sostener un nivel sanguíneo terapéuticamente eficaz de penicilina durante un periodo de por lo menos 24 horas, comprende una suspensión que contiene unos 300 mg. por lo menos de la sal 2-cloroprocainica finamente dividida 2 de bencil-penicilina por ml. de agua.

Como, según se sabe, la penicilina es relativamente inestable en presencia de cantidades apreciables de humedad, deben usarse las composiciones acuosas que contiene la sal 2-cloroprocainica de penicilina dentro de un tiempo relativamente corto después de su preparación. Por esta razón es a menudo deseable ofrecer composiciones médicas que comprenden suspensiones de la sal 2-cloroprocainica de penicilina en vehículos oleaginosos. Una composición oleaginosa adecuada se prepara suspendiendo en 10.5 ml. de aceite de semillas de algodón 5 g. de la sal 2-cloroprocainica de penicilina triturada a tal tamaño de partículas que todo el material pase por un tamiz de 200 mallas. La inyección intramuscular de un ml. de esta suspensión mantendrá una concentra-



196992

13  
ción sanguínea terapéuticamente eficaz de penicilina-durante por lo menos 24 horas.

5 Otro ejemplo ilustrativo de una composición medicinal comprende una suspensión en 127 ml. de aceite de sésamo de 57 g. de la sal 2-cloroprocaínica de bencil-penicilina, triturada al tamaño del tamiz de 200 mallas. Un preparado medicinal que tiene estas proporciones contiene unas 300.000 unidades de Oxford de penicilina por ml. y cuando se administra intramuscularmente en cantidad de 1 ml. es capaz  
10 de mantener por lo menos durante 24 horas una concentración sanguínea eficaz de penicilina mayor de unas 0.03 unidades de Oxford por ml. de sangre, siendo considerada esta concentración como la mínima eficaz.

15 Debe entenderse que los preparados medicinales arriba mencionados se dan sólo por vía de ejemplo, y será evidente para los profesionales que pueden prepararse muchas modificaciones y variaciones de las composiciones medicinales que aquí se exponen.

20 A continuación damos la preparación de 2-cloroprocaína: :

Una mezcla de 64 g. de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico y 40 ml. de cloruro de tionilo se calienta en reflujo en un baño de vapor durante unas 4 horas. Luego la mezcla se destila y el cloruro de 2-nitro-4-clorobenzóilo, que hierve a  
25 unos 150° C y 8 mm. de presión, se recoge.

A una solución en reflujo de 28.6 g. de  $\beta$ -diethylaminoetanol en 500 ml. de benceno se añaden lentamente y con agitación 53,5 g. de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzóilo. Con-





1951

196992

España, son los siguientes.

5  
10  
1º. Un procedimiento de preparar la sal 2-cloroprocaínica de penicilina, caracterizado por poner juntas la penicilina y la 2-cloroprocaína o una sal de adición ácida de la misma en solución en un disolvente de reacción en el cual la sal 2-cloroprocaínica de penicilina es relativamente insoluble, con la penicilina y la 2-cloroprocaína o una sal de adición ácida de la misma en solución en cantidades de formar virtualmente más de la sal 2-cloroprocaínica de penicilina de las que se disolverían en el disolvente de reacción, para obtener así un precipitado, y recuperar éste.

15  
2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el detalle de que el disolvente de reacción es agua.

3º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el detalle de que el disolvente de reacción es un acetato alcalino.

20  
4º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el detalle de que la forma ácida de la penicilina se hace reaccionar con 2-cloroprocaína básica.

25  
5º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., en el cual una sal metálica o similar de penicilina se hace reaccionar con una sal de adición ácida de 2-cloroprocaína.

6º. Un procedimiento según se reivindica en los



196992

puntos 1º. ó 4º., caracterizado por el detalle de que la penicilina es bencil-penicilina.

5 7º. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por que se incorpora la sal 2-cloroprocaínica de penicilina así preparada a un vehículo adecuado, para obtener una suspensión inyectable de la sal.

10 8º. Un procedimiento de obtener penicilina purificada, caracterizado por precipitar la penicilina de solución como la sal 2-cloroprocaínica, separar la sal 2-cloroprocaínica de la penicilina y recuperar ésta de dicha sal.

15 9º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 8º., caracterizado por disolver la sal en un agente sódico acuoso con un pH de por lo menos unos 2, y extraer la penicilina con un disolvente de la misma miscible con agua.

10º. Un procedimiento de preparar sales insolubles de penicilina .

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

20 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

P. A. MAR. 1951

Alberto de Elzeburu  
Por Poder