

208539

PATENTE DE INVENCIÓN

208539

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

s o b r e:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR SALES DE PENICILINA PARTIENDO DE SALES IMPURAS DE PENICILINA CON AMINAS "

Solicitante: Don RUDOLF CARL REITER, de nacionalidad dinamarquesa, residente en COPENHAGEN (Dinamarca), Gaaseholmvej, 14, Herlev.

208539

28 MA



PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

s o b r e:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR SALES DE PENICILINA PARTIENDO DE SALES IMPURAS DE PENICILINA CON AMINAS "

Solicitante: Don RUDOLF CARL REITER, de nacionalidad dinamarquesa, residente en COPENHAGEN (Dinamarca), Gaaseholmvej, 14, Herlev.-

En la recuperación de sales de penicilina de las capas inferiores del molde productor de penicilina, y en la purificación de los extractos obtenidos, el procedimiento usualmente empleado consiste, en muchos casos, en la acidificación del fluido acuoso de las capas inferiores, el



llamado "caldo", añadiendo un ácido, después de lo cual el
caldo ácido se extrae mediante un solvente adecuado, solo
parcialmente miscible con agua, tal como acetato de amilo,
acetato de butilo y otros. Con éste método se obtiene un
10 extracto que, aparte de una mezcla de los ácidos libres de
penicilina, contiene otras sustancias que reaccionan con
ácidos, sustancias coloreadas y otras impurezas.

Esta primera materia impura se purifica seguidamente
después, añadiendo la penicilina a una solución acuosa de
15 tampón, p. e. una solución tampón de fosfato de sodio en la
cual los ácidos de penicilina se disuelven como sus sales
sódicas. Si fuese necesario, esta operación se puede repe-
tir, y durante este paso de una fase a otra, y viceversa,
la penicilina se libera del lastre de las impurezas que no
20 reaccionan con ácidos.

Con el fin de separar la penicilina también de las
impurezas que reaccionan con ácidos, especialmente de las
materias colorantes es necesario añadir al proceso de pu-
rificación hasta aquí descrito, otras operaciones que fre-
25 cuentemente se realizan con otros fines, pero con las cua-
les, simultáneamente, dicha purificación adicional se ob-
tiene.

Estas operaciones, por lo tanto, constituyen un segun-
do paso en el proceso total de la purificación.

30 Un proceso de purificación conocido de esta clase es
por ejemplo, la conocida reacción metatética (véase paten-
te francesa número 969.184) entre una sal de penicilina de



amina y una sal potásica de un ácido orgánico, cuya reac-
ción se efectúa dentro de un solvente orgánico adecuado co-
mo medio de reacción, o sea, un solvente orgánico en el
35 cual el penicilato potásico es muy poco soluble, pero, en
cambio, la sal de amina con el ácido orgánico es fácilmen-
te soluble, por ejemplo, un etanol anhidro.

El método, según el invento, consiste substancialmen-
te, en las siguientes operaciones químicas: Disolver ó sus-
40 tender una sal impura de penicilina con una amina en un al-
cohol graso de serie inferior, añadir a la solución así ob-
tenida una sal de una N-sustituida alquilenodiamina, en
tal proporción que se precipite un di-penicilato de dicha
45 diamina y separar la sal, así obtenida, de dicha solución.

Como tales sales de amina de penicilina se pueden uti-
lizar: las sales de penicilina de, por ejemplo, la trieti-
lamina, N-etilpiperidina, ciclohexilamina, N-etilmorfolina,
procaina, ácido p-hidroxibenzoico de di-etilaminoetilester,
50 ó N-metil (2-hidroxi-1, 2-difeniletíl).

Entre las sales de las N-sustituidas alquilenodiami-
nas que pueden utilizarse para la precipitación: las sales
de las etilenodiaminas N, N'-disustituidas son muy indi-
cadas, ya que las correspondientes sales de di-penicilina
55 son muy poco solubles en los alcoholes grasos de serie in-
ferior.

Las sales de diaminas de penicilina, que se obtienen
por el procedimiento con arreglo al invento, después de su
lavado y secado, son generalmente suficientemente puras pa-
60 ra usos médicos. Además, la mayoría de estas sales de pe-



nicilina, por ejemplo, el ya mencionado di-penicilato de N, N'-
 dibenciletilenodiamina, son muy poco solubles en agua, y debi-
 do a esta cualidad, en comparación con las sales metal-alca-
 linas de la penicilina, tienen un efecto prolongado en usos
 65 terapéuticos.

Además, cuando así se desee, las sales purificadas de
 penicilina producidas con arreglo al presente procedimiento,
 pueden convertirse en sales potásicas de penicilina en forma
 ya conocida, como por ejemplo por la más arriba mencionada
 70 reacción metatética, y de cuya sal, pueden prepararse, cuando
 se desee, las otras sales de penicilina de uso general.

Ejemplo 1º

Como materia prima se utiliza una sal cruda de penicili-
 na y procaina, que ha sido producida precipitando de manera
 conocida un extracto al acetato de butilo del caldo de peni-
 cilina con procaina. Esta sal impura tiene un color amarillo,
 75 y contiene 950 unidades internacionales (U.i.) de penicilina
 por miligramo. 63,8 gramos de esta primera materia se disuel-
 ven en 280 centímetros cúbicos de metanol (alcohol metílico)
 80 y se filtran a través de un filtro que no deje pasar bacterias.
 A esta solución filtrada se añade una solución de 20,2 gramos
 del diacetato de N,N'-dibenciletilenodiamina en mezcla con
 280 cm³ de etanol y 55 cm³ de agua, cuya solución también po-
 drá haberse filtrado por un filtro que retenga bacterias.

85 Después de un reposo de dos horas a 0º el di-penicilato
 de N,N'-dibenciletilenodiamina se filtra bajo condiciones aspé-
 ticas y se lava encima del filtro con etanol y a continuación
 con agua. Después del secado, el peso de la sal obtenida será
 de 43,2 gramos y el producto contiene 1200 U.i. por miligramo.



90

Ejemplo 2º.

Como primera materia se utiliza la sal de penicilina de N-etilpiperidina que se habrá producido de manera conocida precipitando una solución impura anhidra de penicilina en acetato de amilo con N-etilpiperidina disuelta en acetona, lavando los cristales de sal de color amarillo, así obtenidas,
95 con acetona y secando las sales lavadas.

8,00 gr. de esta materia prima que contiene 1295 U.i. por mg. se disuelven en 100 cm³ de etanol, y a esta solución se añaden 3,30 gr. del di-acetato de N, N'-dibenciletilenodiamina disueltos en 25 cm³ de una mezcla de 70 partes en volumen de etanol y 30 partes de agua. Después de un reposo, la
100 sal de di-penicilina de diamina, que ha sido precipitada, se filtra, se lava con etanol y se seca. El resultado será de 7,60 gr. y el producto contiene 1210 U. i. por mg.

105

Ejemplo 3º.

21,5 gr. de un penicilato impuro amarillento de un dietilaminoéster p-hidroxibenzoico ácido, que contiene 930 U.i. por mg., se suspenden en 100 cm³ de etanol, y a esta suspensión se añade gota a gota durante una hora, removiendo constantemente, una solución de 6,85 gr. del diacetato de N, N'-dibenciletilenodiamina en 100 cm³ de etanol. Los
110 cristales de las sales de di-penicilina diamina, que se obtienen por este procedimiento, son bastoncitos cortos. Dichos cristales se filtran y se lavan con etanol. El resultado es 15.7 gr. y el producto obtenido contiene 1215 U.i.
115 por miligramo.



N O T A

El presente invento, por el cual se solicita Patente de Invención por veinte años en España, sus Colonias y Protectorado deberá recaer sobre: " UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR SALES DE PENICILINA PARTIENDO DE SALES IMPURAS DE PENICILINA CON AMINAS ", de acuerdo con las siguientes,

REIVINDICACIONES

125 1ª.- Un procedimiento para producir sales de penicilina partiendo de sales impuras de penicilina con aminas, caracterizado por los siguientes pasos: Disolver ó suspender dichas sales impuras de penicilina en un alcohol graso de serie inferior, añadir a la solución así obtenida una sal de una N-substituida alquileno-diamina en tal cantidad que se precipite un di-penicilato de dicha diamina, y separar la 130 sal obtenida de la solución.

2ª.- Un procedimiento para producir sales de penicilina partiendo de sales impuras de penicilina con aminas, según reivindicación 1ª caracterizado porque el alcohol graso de serie inferior en el cual se disuelve la sal impura de 135 penicilina con una amina, es metanol.

3ª.- Un procedimiento para producir sales de penicilina partiendo de sales impuras de penicilina con aminas, según reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la sal de diamina se añade como una solución de la misma en etanol. 140

4ª.- " UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR SALES DE PENICILINA PARTIENDO DE SALES IMPURAS DE PENICILINA CON AMINAS "

Según queda substancialmente descrito en la presente

208539

- 7 -

28 MAR



145 memoria descriptiva que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara, comp. 11

Madrid, 28 de Marzo de 1953.

RUDOLF CARL REITEN,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRIZO
P. P.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "F. Garcia Cabrizo", written over a horizontal line.