

224622

P - 13.802

A - 1413.54

24 OCT. 1955

224622



24 OCT. 1955

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

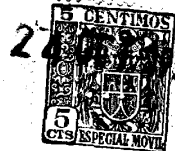
por VEINTE años

a nombre de SCHENLEY INDUSTRIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 350 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA SAL ESTERIL DE METAL ALCALINO DE UNA PENICILINA".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

El presente invento se refiere a procedimientos para la producción de sales estériles de metal alcalino y penicilina a partir de penicilinas procesadas



224622

cas, particularmente penicilinas procaínicas no estéril.

Hasta ahora, las sales de penicilina de aminas, tales como la sal de la tristilamina, se han convertido en sales de metal alcalino y penicilinas disolviendo la sal de amina en un disolvente orgánico, tal como isopropanol y otros alcanos inferiores y acetona y otras alcanonas inferiores y añadiendo luego, a la solución de la sal amínica, una solución de una sal de metal alcalino de un ácido orgánico, tal como acetato potásico, en un alcohol o alcanona inferiores. La sal amínica se convierte con ello por reacción de metátesis en la sal de potasio u otro metal alcalino de la penicilina, que es usualmente menos solubles en la mezcla de reacción en disolvente orgánico, que la sal amínica, y que por tanto precipita desde el disolvente de la reacción y puede luego ser separado por filtración u otros medios. Tal procedimiento, sin embargo, no es aplicable a sales procaínicas de penicilinas, que son sustancialmente insolubles en agua y alcanonas inferiores, cloroformo y otros alcanos que contienen halógeno, así como en otros disolventes orgánicos. Las penicilinas procaínicas son solubles en metanol caliente, pero en tal solución, ocurre descomposición de la sal en medida de aproximadamente 10% por hora.

Es posible convertir penicilinas procaínicas en sales de metal alcalino por una reacción de metátesis con una sal de metal alcalino de un ácido or-



224622

gánico sin hacer que la penicilina procaínica se disuelva por completo. En tales procedimientos, se pone generalmente en suspensión la penicilina procaínica en forma de una pepilla en un líquido tal como isopropanol, acetona o metil etil cetona (aproximadamente 0,1 gra. de penicilina procaínica G es soluble en 100 mls. de metil etil cetona a temperatura ambiente) y la sal de metal alcalino del ácido orgánico se añade en solución en isopropanol acuoso u otro disolvente que sea miscible con el líquido de suspensión. La reacción de metátesis avanza en tales condiciones, aunque lentamente, pero se consigue la conversación completa sólo después de un intervalo relativamente largo, porque aparentemente sólo la penicilina procaínica que está en solución en cualquier momento dado puede reaccionar; a medida que la sal de metal alcalino y penicilina precipita, se disuelven y reaccionan cantidades ulteriores de la penicilina procaínica. El procedimiento depende de las clases y cantidades de disolventes empleados. Normalmente, para conseguir una solubilidad completa de la penicilina procaínica, se requerirían cantidades tan enormes de disolventes que el procedimiento sería comercialmente antieconómico, no sólo a causa de los volúmenes que habrían de manejarse, sino también por las cantidades de sales de metal alcalino y penicilinas que quedarían disueltas y que no precipitan. Además, a fin de preparar sales estériles de metal alcalino y penicilinas para usos terapéuticos de acuerdo con

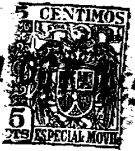


224622

tal procedimiento, sería necesario comenzar con penicilinas procaínicas estériles y mantener condiciones asépticas durante todo el proceso o someter las sales de metal alcalino resultantes a tratamientos de esterilización subsiguientes.

El objeto principal del presente invento es el de crear un procedimiento para la producción de sales estériles de metal alcalino y penicilinas directamente a partir de penicilinas procaínicas que pueden no ser estériles. Otro objeto del presente invento es el de crear un disolvente que posea una gran solubilidad para las penicilinas procaínicas en el cual sean solubles sales de metal alcalino y ácidos orgánicos y sean insolubles en grado sustancial sales de metal alcalino y penicilinas. Otros objetos y ventajas del presente invento, algunos de los cuales se han mencionado en lo que antecede, serán evidentes a los técnicos de esta especialidad.

De acuerdo con el procedimiento de nuestro invento, las penicilinas procaínicas se disuelven por completo en una mezcla sustancialmente anhidra de cloroformo y una menor proporción de formamida o metanol o etanol, o una mezcla de dos o de los tres últimos, de modo que se forme una solución concentrada que contenga aproximadamente 40% (40 grs. por 100 mls.) de penicilina procaínica en el disolvente. La solución se calienta a una temperatura dentro de la gama de 40 a 60°C y luego se esteriliza haciéndola pasar, mientras esté todavía



224622

caliente, a través de un filtro de seitz u otro filtro  
esterilizador. A esta solución estéril de penicilina  
procaínica se le añade luego un volumen algo mayor de  
una solución de acetato potásico u otra sal de metal  
5 alcalino de un ácido orgánico en isopropanol o acetona  
u otro alcohol o alcanona inferior disolvente que se  
haya esterilizado análogamente por filtración a través  
de un filtro de seitz u otro. Esta solución no precisa  
ser absolutamente anhidra, pero debe contener sólo can-  
10 tidades tan pequeñas de agua como sean precisas para  
disolver por completo toda la sal de metal alcalino del  
ácido orgánico. La cantidad de agua que es admisible en el  
disolvente es generalmente menor de 2%, y preferiblemente  
menor de 1%, en volumen del disolvente, y es ventajoso  
15 mantenerla en un mínimo. El agua presente en la mezcla  
de reacción aumenta la solubilidad de las sales de metal  
alcalino de las penicilinas y disminuye la solubilidad  
de las penicilinas procaínicas; interfiriendo en algunos  
casos, como se ilustra por los ejemplos comparativos que  
20 siguen, en tal medida que no se obtiene conversión alguna  
de la penicilina procaínica. El volumen de esta solución  
de la sal de metal alcalino del ácido orgánico debe estar  
en general dentro de la gama de aproximadamente 3 a apro-  
ximadamente 5 veces el volumen de la solución de penici-  
25 lina procaínica y debe contener al menos un ligero exce-  
so de la sal de metal alcalino sobre la cantidad este-  
quiométricamente requerida para la conversión completa



224622

de la sal de procaína a la sal de metal alcalino y penicilina, pero nunca más de lo que exceda a su solubilidad en la mezcla de reacción resultante, de modo que se impida la precipitación de la sal de metal alcalino del ácido orgánico al mezclar las dos soluciones. La sal de metal alcalino de la penicilina comienza a cristalizar generalmente al cabo de unos pocos minutos después de que las soluciones se mezclan y la cristalización se deja proseguir hasta que ya no ocurre separación. La sal precipitada de metal alcalino de la penicilina se separa entonces de las aguas madres por filtración o por otro método usual, observando todas las medidas asépticas de precaución a fin de mantener y asegurar la esterilidad. Se lava luego con una pequeña cantidad de disolvente estéril, generalmente el usado en la preparación de la solución de la sal de metal alcalino del ácido orgánico, y se seca en una estufa estéril, preferiblemente una estufa de vacío a una temperatura de 35°C aproximadamente.

Aun cuando los ejemplos que siguen se refieren específicamente a la penicilina G, ha de entenderse que los vocablos penicilina y penicilinas, según se emplean en esta Memoria, incluyen en términos amplios todas las otras penicilinas, tales como la penicilina F, K, O, X, etc.

La expresión "sal de metal alcalino" se refiere particularmente a las sales de potasio y de sodio, aunque operan también las sales de otros metales al-



224622

calinos. Las sales de metal alcalino de ácidos orgánicos cuyo uso se considera en el presente invento, incluyen el acetato potásico, el acetato sódico, el salicilato potásico, salicilato sódico, y en general todas las sales de metal alcalino de ácidos salicílico y otros ácidos alcanoicos inferiores de cadena recta que contengan menos de 5 átomos de carbono por molécula.

Los disolventes que pueden usarse al preparar las soluciones requeridas de las sales de metal alcalino de ácidos orgánicos son metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y, en general, todos los alcoholes y alcanonas inferiores tales como acetona y metil etil cetona. Como hemos dicho antes, estos disolventes no precisan ser absolutamente anhidros, pero deben contener no más agua de la precisa para disolver por completo la cantidad requerida de la sal en el volumen deseado de disolventes.

Las mezclas de disolventes que se usan para preparar las soluciones de penicilinas procaínicas para su empleo en el procedimiento de nuestro invento son mezclas que contienen al menos 50% de cloroformo y menores proporciones de formamida (1 a 25% o más), metanol (10 a 30% o más) o etanol (25 a 50% o más), o mezclas de éstos. Estos porcentajes se refieren a porcentajes en volumen. El cloroformo deja de disolver una cantidad adecuada de penicilina procaínica y, por tanto, no puede usarse como único disolvente. Estas pro-



224622

porciones pueden variarse, pero es deseable, a fin de conseguir la recuperación óptima y las ventajas de nuestro procedimiento, usar soluciones que contengan de 25 a aproximadamente 50 gramos de penicilina procaínica por 100 mls. de mezcla disolvente.

En los ejemplos que siguen se describen métodos preferidos de practicar los procedimientos de nuestro invento.

EJEMPLO I

Una solución de 5 gra. de penicilina G procaínica no estéril con una pureza de 990 unidades por mgr., disuelta en una mezcla de 10,6 mls. de cloroformo y 1,9 mls. de formamida a 40°C, se hizo pasar, mientras estaba todavía caliente, a través de un filtro estéril de seitz esterilizante dentro de un matraz estéril. A esta solución se añadió luego, con agitación, 37,5 mls. (3 volúmenes) de una solución similarmente esterilizada por filtro consistente en 0,983 gra. de acetato potásico disueltos en isopropanol 99,5% (0,5% de agua), después de lo cual ocurrió cristalización de penicilina potásica. La penicilina G potásica cristalizada resultante se separó por filtración en una forma aséptica, se lavó con 6 mls. de isopropanol estéril puro, y se secó en una estufa de vacío estéril mantenida a una temperatura de aproximadamente 35°C. Se obtuvo así un rendimiento de 2,9 gra. de penicilina G potásica estéril, con una pureza de 1578 unidades por mgr. lo que equivale a una recuperación de 92,8% del contenido



224622

de penicilina. El producto así obtenido no respondió a ensayos de la penicilina procaínica y, por tanto, se estimó que estaba exento de penicilina G procaínica sin convertir.

5 EJEMPLO 2.

En la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior, una solución esterilizada por filtro de 5 grs. de la misma penicilina G procaínica no estéril disuelta en 12,5 mls. de una mezcla de cloroformo y 25% en volumen de metanol a 45°C se mezcló con 62,5 mls. (5 volúmenes) de una solución que contenía 0,9826 grs. de acetato potásico en isopropanol 99,5%. La cristalización de la penicilina G potásica ocurrió unos pocos minutos después de la mezcla de las soluciones y los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con 6 mls. de isopropanol estéril, y se secaron en la misma forma que los del Ejemplo 1. El rendimiento fué de 3 grs., lo que equivale a una recuperación de 94,5%, y la penicilina G potásica estéril recuperada tenía una pureza de 1560 unidades por mgr., y no respondió a los ensayos de la penicilina procaínica.

20 EJEMPLO 3

Una solución de 5 grs. de la misma penicilina procaínica no estéril que se usó en el Ejemplo 1, en 12,5 mls. de una mezcla de 75% en volumen de cloroformo y 25% de etanol (en lugar de metanol, como en el Ejemplo 2) a una temperatura de 60°C, se esterilizó haciéndolo



24  
224622

la pasar mientras estaba todavía caliente a través de un filtro de seitz y luego se mezcló como en el ejemplo 2 con la misma cantidad (62,5 mls. o 3 volúmenes) de la misma solución esterilizada de acetato potásico en isopropanol 99,5% que se usó en el ejemplo 2. Los cristales precipitados de penicilina G potásica se recuperaron como se ha descrito en el ejemplo 1, para obtener 3 grs. de producto estéril con una pureza de 1564 unidades por mgr., que corresponde a una recuperación del 95%; el producto dio resultado negativo en el ensayo para penicilina procaínica.

EJEMPLO 4

Sustituyendo la solución de acetato potásico en isopropanol por el mismo volumen (62,5 mls.) de una solución en acetona, esterilizada por filtración, que contenía 1,46 grs. de salicilato potásico, y procediendo por lo demás como se ha indicado en el anterior ejemplo 2, salvo en cuanto al lavado de la penicilina G potásica precipitada con 5 mls. de acetona estéril pura en lugar de isopropanol, se recuperaron 2,3 grs. de un producto con una pureza de 1560 unidades por mgr. Aunque esta recuperación corresponde a sólo 73% del contenido original de penicilina, se aumenta cuando se usa una solución que contiene un exceso algo mayor de salicilato potásico. En este ejemplo, la cristalización de la penicilina G potásica no comenzó hasta aproximadamente 20 minutos después de que se mezclaron las dos soluciones.



221622

EJEMPLO 5

Usando una solución de 5 grs. de la misma penicilina G procaínica no estéril que se empleó en el Ejemplo 1, en 12,5 mls. de una mezcla de 85% en volumen de cloroformo y 15% de formamida a 40°C, y usando 62,5 mls. (5 volúmenes) de una solución de acetona que contiene 1,46 grs. de salicilato sódico, y procediendo por lo demás exactamente como se ha descrito en el anterior Ejemplo 4, se recuperaron 2,15 grs. de penicilina G sódica estéril con una pureza de 1630 unidades por mgr. Esta recuperación fue sólo de 71% de la penicilina total, pero puede mejorarse por el uso de un mayor exceso de salicilato sódico en la mezcla de reacción. La cristalización de la penicilina G sódica no comenzó hasta aproximadamente 30 minutos después de que se mezclaron las soluciones.

EJEMPLOS COMPARATIVOS

Con el fin de indicar los efectos pronunciados producidos por variaciones en los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se citan los siguientes breves ejemplos.

Ejemplo comparativo 1: Una conversión incompleta a penicilina G sódica se obtuvo cuando se repitió el Ejemplo 3 usando 62,5 mls. de una solución de 1,46 grs. de salicilato sódico en isopropanol 97% (3% de agua) en lugar de la misma cantidad de acetato potásico en isopropanol 99,5%. El producto recuperado pesó 2.75 grs. y tenía una pureza de 1800 unidades por mgr., indicando que contenía cantida-



224622

des sustanciales de penicilina G procaínica no convertida.

5 Ejemplo comparativo 2: No se obtuvo conversión cuando se repitió el Ejemplo 1 usando 62,5 mls. (5 volúmenes) de una solución en isopropanol 96% conteniendo 0,75 grs. de acetato sódico. El producto que se recuperó pesaba 2,36 grs. y dió en el análisis 919 unidades por mgr., indicando que había penicilina G procaínica esencialmente sin convertir.

10 Ejemplo comparativo 3: No se logró conversión cuando se repitió el Ejemplo 1 usando 62,5 mls. de una solución en isopropanol 97% conteniendo 1,467 grs. de salicilato sódico. El producto pesaba 3ml grs. y dió en el análisis 971 unidades por mgr. indicando que había penicilina G procaínica esencialmente sin convertir.

15 Ejemplo comparativo 4: No se efectuó conversión cuando se repitió el Ejemplo 2 usando 62,5 mls. de una solución en isopropanol 96% (4% de agua) conteniendo 0,75 grs. de acetato sódico. Se separó penicilina G procaínica, que dió en el análisis 940 unidades por mgr. y que pesó 1,3 grs.

20 Ejemplo comparativo 5: Usando una solución preparada disolviendo 5 grs. de la misma penicilina G procaínica que se usó en el Ejemplo 1 en 5 mls. de formamida y haciéndola reaccionar con 62,5 mls. de acetona que contían 1,66 grs. de salicilato potásico, se obtuvieron 25 1,4 grs. de penicilina G potásica, que dió en el análisis



224622

sis 1560 unidades por mgr., lo que corresponde a una recuperación del 44%.

5 Cuando la mezcla disolvente de cloroformo que se usa contiene cantidades de formamida mayores de 15% que se especifica en el Ejemplo 5, o cantidades de metanol mayores de 25% que se especifica en el Ejemplo 2, o cantidades de etanol mayores de 25% que se especifica en el Ejemplo 3, los cuales representan límites superiores preferidos, tal como, por ejemplo, hasta 10 aproximadamente 25% de formamida, 30% de metanol o 50% de etanol, la filtración esterilizante de tal solución de penicilina procaínica puede conducirse a una temperatura menor de 40°C, y tan baja como la ambiente reinante. Sin embargo, en tales condiciones, el rendimiento en sal 15 penicilínica de metal alcalino que se separa de la mezcla de reacción resultante será menor que el especificado en los anteriores ejemplos.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 6 de Julio de 1955, bajo el No. 520.363, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



224622

- O - N O T A - O -

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:

5

1º. - Un procedimiento para la producción de una sal estéril de metal alcalino de una penicilina, que comprende hacer pasar una solución de la sal procaínica de la penicilina disuelta en una mezcla sustancialmente anhidra de cloroformo y una menor proporción de un disolvente del grupo consistente en formamida, metanol y etanol a través de un filtro de esterilización y mezclar luego la solución filtrada con una solución, similarmente esterilizada por filtración, de una sal de metal alcalino de un ácido orgánico del grupo consistente en ácidos salicílico y ácidos alcanoicos inferiores de cadena recta, disuelta en un disolvente del grupo consistente en alcoholes inferiores y alcanonas inferiores y conteniendo una cantidad de la sal de metal alcalino en exceso de la estequiométricamente requerida para convertir toda la penicilina procaínica en penicilina de metal alcalino y conteniendo no más de aproximadamente 2% en volumen de agua, y recuperar luego asepticamente la sal precipitada de metal alcalino y penicilina desde las

10

15

20

2400



224622

aguas madres resultantes.

5 2º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en el cual el volumen de la solución de la sal de metal alcalino del ácido orgánico esté entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 veces el volumen de la solución de la penicilina procaínica.

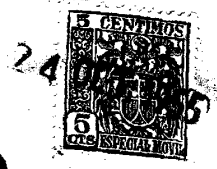
10 3º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, en el cual la solución de la penicilina procaínica contiene entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 gramos de penicilina procaínica por 100 mililitros disueltos en una mezcla de cloroformo y un disolvente del grupo consistente en formamida en una cantidad entre 1 y 25% en volumen, metanol en una cantidad entre 10 y 30% en volumen y etanol en una cantidad entre 15 25 y 50% en volumen.

20 4º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, en el cual la solución de penicilina procaínica se mantiene a una temperatura entre aproximadamente 40º y aproximadamente 60º C mientras está pasando por el filtro esterilizador.

5º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, en el cual la sal de metal alcalino del ácido orgánico es acetato potásico.

25 6º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, en el cual la sal de metal alcalino del ácido orgánico es acetato sódico.

7º. - Un procedimiento según se reivindica



224622

ca en el punto 2, en el cual la sal de metal alcalino del ácido orgánico es salicilato potásico.

8a. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, en el cual la sal de metal alcalino del ácido orgánico es salicilato sódico.

9a. - Un procedimiento para la producción de una sal estéril de metal alcalino de una penicilina.

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

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

Madrid, 24 OCT. 1955

P. A.

Alberto de Elguera

Dr. Podes