

232214



CERTIFICADO DE ADICIÓN

232214

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

S o b r e :

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 231.298, solicitada en 11 de Octubre de 1956, por "UN METODO DE FABRICACIÓN DE UNA SAL CRISTALINA DE LA FENOXIMETIL-PENICILINA".

-----  
Solicitante: LOVENS KEMISKE FABRIK, ved.A. Kongsted, de nacionalidad danesa, residente en COPENHAGEN (Dinamarca, 19, Brønshøjvej.

Inventor: Erling Juhl NIELSEN, ingeniero químico, de nacionalidad danesa, residente en CHARLOTTENLUND (Dinamarca) Værnersvej, 7.

-----  
Una vez descubierto el procedimiento básico de fabricación de la fenoximetil-penicilina, tal como se describe y se reivindica en la patente principal nº 231.298, se ha seguido estudiando y ensayando, lograndose nuevos conocimientos que se resumen en el texto del presente certificado de adición

232214

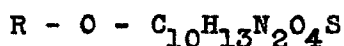


que, con fines de mayor claridad y comprensión, repite parcialmente conceptos ya vertidos en la patente principal para puntualizar en la nota al fin de la patente la mejora introducida.

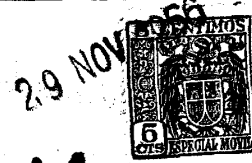
10           Se emplean grandemente sales escasamente solubles de penicilina para producir preparados farmaceuticos que tienen efecto penicilínico retardado. La sal de penicilina más comunmente empleada con este objeto es penicilinato de procaina la cual, sin embargo, tiene ciertas desventajas. Así, su componente básico es de por sí un anestésico muy empleado en la práctica médica y se observan efectos alérgicos en algunos pacientes. En tales casos pueden producirse accidentes fatales causados por administración de la sal penicilínica del mismo. Otros ejemplos de bien conocidas sales de penicilina escasamente solubles en agua son las sales de penicilina de alquilendiaminas, tal como la N,N'dibenciletilendiamina. Sin embargo entre otras desventajas, esta sal también presenta la de contener un compuesto de amina, que puede tener efectos fisiológicos indeseables.

15  
20  
25           En el caso de las sales arriba mencionadas, generalmente se ha sostenido que es posible producirlas de diversas clases de penicilina, aunque los productos en uso usual generalmente han sido sales de bencil-penicilina.

30           Sin embargo, se ha sabido ya por algún tiempo, que es posible producir una gran variedad de diferentes penicilinas por el crecimiento de un moho productor de penicilina en asociación con un medio de cultivo que contenga materia nutritiva y un compuesto precursor seleccionado, y dichas penicilinas pueden representarse por la fórmula:



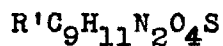
232214



35 en la cual R es un miembro de la clase que consiste en radicales alifáticos que contengan de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo y fenilo monosustituido.

El ácido libre de penicilina de esta última clase, en el cual R es un fenilo, ha adquirido recientemente un considerable interés, pues se ha encontrado que este ácido libre de penicilina despliega una considerable estabilidad ante ácidos. En consecuencia, este compuesto es de especial utilidad para su administración por vía oral ya que, contrariamente a las penicilinas corrientes, esta penicilina no se destruye por el contenido ácido del estómago, pero puede pasar por el estómago sin pérdidas considerables de potencia hasta el intestino, donde puede ser absorbido. Y ya que, además, el ácido libre de esta penicilina es solamente debilmente soluble en agua, es fácil prepararlo en su forma sólida cristalina por ejemplo, por el mero agregado de un ácido mineral a una solución de una sal de un metal alcalino de dicha penicilina.

Aunque la penicilina que tiene la fórmula indicada más arriba, en la cual R es un fenilo, ocasionalmente ha sido llamada fenoxi-penicilina en la literatura, término que está de acuerdo con la fórmula ya indicada, aquí se prefiere llamarla fenoxi-metil-penicilina, y representarla por la fórmula:



en la cual R' es un radical de fenoxi-metilo:  $C_6H_5-O-CH_2$ . Esta manera de designar la penicilina en cuestión es análoga a la designación comunmente empleada de bencil-penicilina para aquella penicilina que tiene por fórmula  $C_6H_5CH_2.C_9H_{11}N_2O_4S$ .

Ahora hemos descubierto una hasta ahora no conocida sal cálcica de fenoximetil-penicilina, que se caracteriza por el



65

hecho de formar cristales cuya solubilidad en agua a 20°C es del orden de 1,1%. No tiene un punto de fusión definido ya que, contrariamente al ácido sólido cristalino fenoximetil-penicilina, que se dice funde como a 120-128°C, se destruye por el calentamiento. Así, comienza a tomar un color amarillento como a 175°C y se torna pardo-negruzco a unos 200-210°C, observándose un leve desprendimiento de gas.

70

Al determinar el contenido acuoso de la sal sólida cristalina de calcio de fenoximetil-penicilina por el método de Karl Fischer, se encuentran valores de 4 y 5%; los valores encontrados parecen centrarse en torno al valor 4,65 H<sub>2</sub>O calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)<sub>2</sub>Ca, 2H<sub>2</sub>O y se cree que la sal queda representada por esta fórmula.

75

El presente invento se refiere en consecuencia a una sal cálcica, sólida, cristalina de fenoximetil-penicilina poco soluble en agua.

80

El invento se refiere también a una sal cálcica, sólida, cristalina de fenoximetil-penicilina que corresponde a la fórmula Pen<sub>2</sub>Ca en la cual Pen representa el ion de la fenoximetil-penicilina: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-CH<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, cuyos cristales contiene de 4 a 5% de agua de cristalización.

85

La sal cálcica cristalina de fenoximetil-penicilina se puede producir haciendo reaccionar una solución que contiene una sustancia que disocia iones de fenoximetil-penicilina con una sal cálcica o con hidróxido de calcio, cuya concentración excede a la solubilidad de la sal cristalina de calcio de fenoximetil-penicilina en la solución usada. Esta reacción puede realizarse en agua o en un medio acuoso o en un solvente

90

232214



orgánico en el cual el ácido libre fenoximetil-penicilina o su sal es soluble, siempre que la cantidad de agua necesaria para la cristalización esté presente en la solución.

95 Se ha encontrado que la sal cristalina de calcio precipitada de la solución acuosa antes mencionada y teniendo un contenido en agua alrededor de 4.65%, de acuerdo con el invento no pierde cantidades significativas de agua al secarse sobre pentóxido fosfórico en un secador al vacío, lo cual demuestra además que el producto es un dihidrato.

100 Cuando se emplea el ácido libre fenoximetil-penicilina en forma de una solución en acetato de butilo o de amilo, tal como se obtiene durante el método normalmente para la concentración y purificación de la fenoximetil penicilina cruda, formada en un medio de cultivo, esta solución se puede tratar con una solución o suspensión de hidróxido de calcio, en este último caso preferentemente añadiendo la suspensión a la solución de fenoximetil-penicilina mientras la solución se agita vigorosamente.

110 Cuando el ácido de penicilina, por ejemplo en forma de una solución de la misma clase, reacciona con una sal cálcica, esta sal debe ser una sal de un ácido que tenga una constante de disociación inferior al ácido fenoximetil-penicilina.

115 Cuando se dispone de una sal acuosoluble de fenoximetil-penicilina, tal como la sal de sodio, potasio o amonio, o una aminosal de la penicilina, tal como la sal ciclohexilamina, es preferible producir la sal de calcio por mezcla de una solución acuosa de la sal de fenoximetil-penicilina con una solución acuosa de una sal de calcio acuosoluble, por ejemplo cloruro de calcio. Todas las reacciones descritas deben rea-

120

232214



lizarse a una temperatura suficientemente baja para evitar pérdidas de actividad penicilínica, preferentemente a menos de los 40°C.

EJEMPLO

125            Se disuelven 58,5 g. de fenoximetil-penicilinato de potasio a 20°C en 365 cc. de agua a la cual previamente se le había agregado 10 cc. de una solución acuosa 2-normal de acetato de sodio para mantener el pH de la solución entre 7 y 8 durante la subsecuente adición de cloruro de calcio, que puede contener algo de HCl. Después, se agregan lentamente 60  
130            cc. de una solución semisaturada de cloruro de calcio a 20°C, revolviendo. Los cristales, que se precipitan, se lavan en agua y luego con acetona y se secan al vacío sobre pentóxido de fósforo. Producción: 55,0 g. El producto rindió 1554 unidades internacionales de penicilina por mg. por determinación yodométrica, y contenía 4,60% de agua según determinación por  
135            el análisis volumétrico de Karl Fischer. La solubilidad en agua a 20°C fué de 1.10% y a 0°C 1,09%, estando la diferencia dentro de la precisión de la determinación.

140            El nuevo producto con arreglo al presente invento se puede usar para administración oral en forma de tabletas.

              Tales tabletas pueden comprender, por ejemplo, el dihidrato cristalino cálcico de fenoximetil penicilina, mezclado con suficientes cantidades de fecula de patata, caolin ligero, gelatina y talco.  
145

              Alternativamente, el producto del presente invento podrá utilizarse para inyecciones subcutáneas o intramusculares. En este caso la superficie de los cristales podrá recubrirse, por ejemplo, con una capa de lecitina y los cristales recubiertos

232214<sup>2</sup>



150 de esta forma podrán suspenderse en una solución viscosa acuosa de carboximetilcelulosa. También se podrán incorporar a la solución substancias micro-organicas inhibidoras de crecimiento tales como nitrato fenil-mercúrico.

155 Debido a la poca solubilidad de la descrita sal cálcica cristalina de la fenoximetil-penicilina, se puede obtener un efecto prolongado en la aplicación del producto mediante inyecciones subcutáneas o intramusculares. Cuando se emplea la sal en administración oral, se forma el ácido libre de la fenoximetil-penicilina en el estómago en un estado más fino de  
160 división, y por lo tanto de mas fácil absorción en el tracto intestinal que si el ácido libre se hubiese administrado oralmente como una preparación que consiste de cristales previamente preparados del ácido libre.

N O T A

165 El Certificado de Adición a la patente principal número 231.298 debe recaer sobre "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 231.298" solicitada en 11 de octubre de 1956 por "Un método de fabricación de una sal cristalina de la fenoximetil-penicilina" para lo cual se reclama la  
170 prioridad internacional de la solicitud inglesa del 30 de noviembre 1955, nº 34.334, de acuerdo con las siguientes,

R E I V I N D I C A C I O N E S

175 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 231.298" solicitada en 11 de octubre de 1956, por "Un metodo de fabricación de una sal cristalina de la fenoximetil-penicilina", caracterizadas porque una solución conteniendo iones de fenoximetil-penicilina se hace reaccionar con

232214<sup>29</sup>



180

una sal cálcica o hidróxido de calcio, en presencia de una suficiente cantidad de agua para garantizar la formación del dihidrato de la sal cálcica resultante de fenoximetil-penicilina.

185

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 231.298, solicitada en 11 de octubre de 1956, por "Un método de fabricación de una sal cristalina de la fenoximetil-penicilina", según la 1ª reivindicación, caracterizadas porque la reacción se efectúa en una solución acuosa.

190

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 231.298, solicitada en 11 de octubre de 1956, por "Un método de fabricación de una sal cristalina de la fenoximetil-penicilina", según 1ª reivindicación, caracterizadas porque la reacción se efectúa en una solución orgánica que contenga la suficiente cantidad de agua.

195

4ª.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL, Nº 231.298" solicitada en 11 de octubre de 1956, por "UN METODO DE FABRICACION DE UNA SAL CRISTALINA DE LA FENOXIMETIL-PENICILINA".

Según queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de ocho páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de noviembre de 1956.

LØVENS KEMISKE FABRIK, ved. A. Kongsted,  
P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.