



3 01 096

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por " PROCEDIMIENTO

PARA INCREMENTAR LA ESTABILIDAD DE PENICILINAS "

a favor de

BEECHAM GROUP LIMITED

domiciliado en Beecham House, Great West Road, Brent-

ford, Middlesex, Inglaterra.-

**PRIORIDAD** : de las solicitudes de patentes inglesas nº 24919 del 22 de junio 1963, nº 35054 del 5 de septiembre 1963, nº 35626 del 10 de septiembre 1963.-

**INVENTORES**: Harry David Coleman Rapson y Edward Raymond Stove, ambos de nacionalidad inglesa.-



301098

Esta invención se relaciona con penicilinas y particularmente con el epímero D(-) de alfa-aminobencilpenicilina.

5 El epímero D(-) de alfa-aminobencilpenicilina, ácido 6- $\beta$ -D(-) alfa-aminofenilacetamido- $\gamma$ -penicilínico, tiene una valiosa actividad antibiótica y es útil como agente terapéutico en animales, incluyendo al hombre, en el tratamiento de enfermedades infecciosas especialmente, causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Una desventaja de este compuesto es la de que cuando se prepara por métodos convencionales, tiende a cristalizar en forma hidratada y a ser algo inestable y, en consecuencia, es susceptible de perder su potencia tras un almacenamiento prolongado.

10 Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para tratar esta penicilina a fin de vencer la desventaja antes mencionada.

15 En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para incrementar la estabilidad del ácido 6- $\beta$ -D(-) alfa-aminofenilacetamido- $\gamma$ -penicilínico, cuyo procedimiento comprende el calentamiento de dicho compuesto a una temperatura superior a los 60°C en un medio líquido.

20 En una forma de la presente invención, la operación de calentamiento se lleva a cabo con la penicilina en suspensión en agua, o como variante, en un disolvente orgánico que contenga agua.

25 En otra forma de la invención, se calienta la penicilina a una temperatura superior a 60°C en un compuesto nitrado alifático o aromático que contenga hasta 6 átomos de carbono. El compuesto nitrado preferido es nitrometano, pero también pueden emplearse nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitropropano y nitrobenceno.

30 Otra forma de la presente invención comprende el tratamiento de la penicilina con ácido inorgánico acuoso y la ulterior recristalización del compuesto estable; a partir de la resultante solución a -

301096



una temperatura superior a 60°C mediante la adición a la misma de una base.

Preferiblemente, el ácido inorgánico acuoso es ácido clorhídrico. La base puede ser una base inorgánica, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico o, como variante, una base orgánica, por ejemplo trietilamina, trietanolamina o tri-n-butilamina.

Cuando se emplea una base orgánica para precipitar la penicilina sustancialmente estable, la recuperación puede mejorarse añadiendo a la mezcla de la reacción un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol o t-butanol, que sea miscible con agua y en el que la sal formada por interacción del ácido y la base sea soluble.

El período de tiempo durante el cual se calienta la mezcla en reacción depende de la temperatura. Así, cuando se emplea una temperatura de 70°C, el calentamiento puede llevarse a cabo durante unos 5 minutos, mientras que a superiores temperaturas es suficiente un tiempo correspondientemente más corto.

La nueva forma cristalina estable de la penicilina se obtiene sustancialmente anhidra y los criterios para la conversión de la forma hidratada original de la penicilina a esta forma sustancialmente anhidra pueden adoptarse de acuerdo con las siguientes variaciones en sus espectros infrarrojos:

(1) La fusión de las diversas bandas bastante mal definidas alrededor de 2,8, 2,9 y 3,15 micras en un solo máximo muy pronunciado a 3,0 micras.

(2) La sustitución del par de bandas próximas de 6,25 y 6,37 micras mediante un par más fuerte de 6,35 y 6,6 micras, estableciéndose así un hueco entre esas bandas y la de longitud de onda inmediatamente inferior de 6,15 micras, al tiempo que se anula el hueco entre la banda de longitud de onda inmediatamente superior de 6,7 micras.



301096

(3) La desaparición de la banda de intensidad moderada de 7,52 micras, que en la forma anhidra es probablemente desplazada de modo que se funda con la banda de 7,7 micras.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

Se trató ácido 6- $\beta$ (-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico mediante calentamiento en una suspensión en agua durante 3 minutos a 80°C, seguido de filtración y secado. La producción de material tratado fue superior al 90%.

Se investigó la estabilidad del material tratado a 90°C en una comparación con el material sin tratar, indicándose los resultados en la siguiente tabla, ensayándose el material después de su almacenamiento, mediante el método yodométrico.

TABLA I

Estabilidad en tubo cerrado a 90° C

	<u>Pureza inicial</u>	<u>Pureza tras almacenamiento</u>		
		<u>17 hrs.</u>	<u>66 hrs.</u>	<u>142 hrs.</u>
Penicilina no tratada	85,7%	2,3%	-	-
Penicilina tratada	97,3%	93,9%	95,7%	94,0%

Mientras que el material no tratado en este ensayo después de 17 horas consistía principalmente en un residuo naranja-amarillo insoluble, el material tratado era todavía blanco y cristalino a las 142 horas.

Los adjuntos dibujos ilustran adicionalmente las ventajas del tratamiento térmico de la presente invención.

En los dibujos:

La figura 1 es el espectro infrarrojo del ácido 6- $\beta$ (-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico.

La figura 2 es el espectro infrarrojo del material no tratado



3.1090

al cabo de 17 horas a 90°C.

La figura 3 es el espectro infrarrojo del material tratado; y

La figura 4 es el espectro infrarrojo del material tratado, al cabo de 17 horas a 90°C.

5

Se verá por los espectros que mientras el material no tratado era virtualmente destruido por el ensayo de almacenamiento acelerado, el material tratado permanecía inalterado.

EJEMPLO 2

10

Se añadió ácido 6- $\sqrt{D}$ (-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico trihidrato (1 g.), de un espectro infrarrojo del tipo mostrado en la figura 1 de los dibujos, a una mezcla agitada de agua (2,4 ml.) e isopropanol (13,6 ml.). Se puso rápidamente en ebullición la suspensión y se mantuvo en el punto de ebullición durante 5 minutos. Luego se filtró la mezcla caliente y se secó el sólido en un horno a 60°C para dar el producto anhidro (0,80 g.), que era térmicamente estable y presentaba un espectro infrarrojo similar al mostrado en la figura 3 de los dibujos.

15

EJEMPLO 3

20

Se hirvieron durante 5 minutos tres porciones de 6 g. de ácido 6- $\sqrt{D}$ (-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico (A, B y C) en porciones de 60 ml. de nitrometano, seguido de filtración y secado. Los espectros infrarrojos de las penicilinas tratadas correspondían al mostrado en la figura 3 de los dibujos. La Tabla II muestra determinadas propiedades de las penicilinas tratadas.

25

30

331096

16

6

1966



TABLE II

	Muestra A		Muestra B		Muestra C	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Peso	6 g.	4,94 g.	6 g.	5,09 g.	6 g.	4,84 g.
Contenido de agua	11%	0,8%	11%	1%	13%	1,2%
Ensayo químico *	86%	98%	86%	92%	77%	92%
Ensayo químico * después de almacenamiento 45 horas a 90° C	0%	91%	0%	87%	0%	85%

\* Expresado en términos de penicilina anhidra.

5

10

15

20



EJEMPLO 3 01096

Se llevó a cabo una serie de experimentos, en cada uno de los cuales se disolvieron 4 g. de ácido 6- $\sqrt{D}$ (-)-alfa-aminofenilacetamido $\sqrt{7}$ penicilínico hidratado en un equivalente (10 ml) de ácido N clorhídrico, se calentó a la temperatura indicada y se agitó al tiempo que se añadían 5 ml. de hidróxido 2N sódico. Se mantuvo la temperatura al nivel especificado durante unos minutos, en cuyo tiempo se produjo una rápida cristalización, recogándose luego el producto por filtración y secándose en un horno de aire a 62-65° durante 2 horas. La siguiente Tabla resume los resultados, refiriéndose el tipo espectral A a la penicilina hidratada y el tipo espectral B a la forma anhidra correspondiente al espectro expuesto en la figura 3 de los dibujos.

TABLA III

<u>Temperatura</u>	<u>Recuperación (de 4 g)</u>	<u>Tipo espectral</u>
30-35°	3,51 g.	A
40-45°	3,35 g.	A
50-55°	2,92 g.	A + B
55-60°	2,66 g.	A + B
60-65°	2,62 g.	B
80°	2,38 g.	B
100°	1,46 g.	B

Se verá por esta Tabla, que por encima de 60°C toda la penicilina inicial fue convertida a la forma sustancialmente anhidra.

EJEMPLO 5

Se disolvieron 4 g. de ácido 6- $\sqrt{D}$ (-)-alfa-aminofenilacetamido $\sqrt{7}$ penicilínico en ácido 2N clorhídrico (5 ml.) y se diluyeron con t-butanol (20 ml.). La resultante solución fue calentada a 70°, tratada con agitación con trietilamina (1,38 ml.) y, cuando se produjo la cristalización, se agregó más t-butanol hirviendo (25 ml.). Se inte-

301096



5  
10  
rumpió el calentamiento pero se continuó la agitación hasta que la temperatura hubo descendido a 65°, momento en que se recogió el sólido por filtración y se secó en un horno a 62° para dar el producto estable (2,96 g., 85%).

EJEMPLO 6

5  
10  
15  
Se disolvieron 4 g. de ácido 6- $\sqrt{D(-)}$ -alfa-aminofenilacetamido/penicilínico hidratado en ClH 2N (5 ml.) y se diluyeron con agua (2,5 ml.) y t-butanol (42,5 ml.). Se calentó la solución a 70° y se trató con trietilamina (1,38 ml.) a un ritmo tal que se evitase en la medida de lo posible la formación de gel. Se mantuvo caliente la mezcla hasta que el gel hubo cristalizado y luego se recogió el sólido por filtración y se secó en un horno a 62° para dar el producto estable (2,95 g., 86%).

EJEMPLO 7

15  
20  
Se disolvieron 4 g. de ácido 6- $\sqrt{D(-)}$ -alfa-aminofenilacetamido/penicilínico en ClH N (10 ml.) y se diluyeron con t-butanol (40 ml.). Se calentó la solución a 70° y se trató con agitación con trietilamina (1,38 ml.). Se interrumpió el calentamiento pero se continuó la agitación hasta que la temperatura hubo descendido a 60°, en cuyo momento se recogió el sólido por filtración y se secó en un horno a 62° para dar el producto estable (2,71 g., 78%).

25  
En resumen, La Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25  
1. Procedimiento para incrementar la estabilidad de penicilinas, particularmente del ácido 6- $\sqrt{D(-)}$ -alfa-aminofenilacetamido/penicilínico, cuyo procedimiento comprende el calentamiento de dicho compuesto a una temperatura superior a 60° C en un medio líquido.

30  
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido 6- $\sqrt{D(-)}$ -alfa-aminofenilacetamido/penicilínico se calienta en sus-

301090



— pensión en agua o en un disolvente orgánico que contenga agua. —

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el —  
ácido 6-D(-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico se calienta en un  
compuesto nitrado alifático o aromático que contenga hasta 6 átomos —  
de carbono.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el —  
compuesto nitrado es nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitro  
propano o nitrobenceno.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el —  
ácido 6-D(-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilínico se trata con áci-  
do inorgánico acuoso y se recristaliza el compuesto a partir de la —  
resultante solución mediante la adición al mismo de una base.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el —  
ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

15 7. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la ba  
se es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

8. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la ba  
se es trietilamina, trietanolamina o tri-n-butilamina.

20 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que se —  
añade a la mezcla en reacción un disolvente orgánico miscible con —  
agua, en el que la sal formada por interacción del ácido y la base es  
soluble.

25 10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de  
recaer la Patente de Invención que se solicita: " PROCEDIMIENTO PARA  
INCREMENTAR LA ESTABILIDAD DE PENICILINAS ".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente —  
Memoria que consta de nueve páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 16 de Junio de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.





301096

2 HOURS / 2e

301096

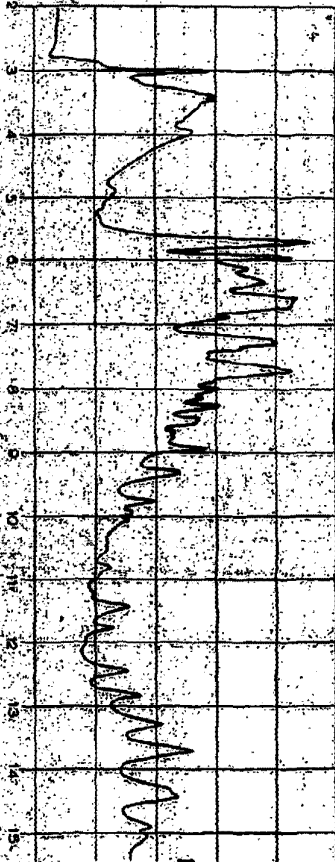


FIG. 3.

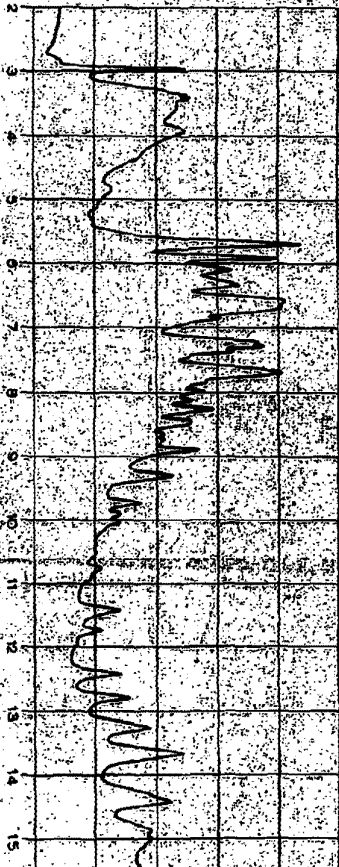


FIG. 4.

ESCALA VARIABLE  
MADRID 16 DE JUNIO DE 1964

RAMON OJEDA

*[Handwritten signature]*