

35 1 4 1 5

P.- 37.734

EN 18430 SPA

Memoria descriptiva



20

20 ABR. 1968

para solicitar **PATENTE DE INVENCION**

por **20** años

a nombre de **AKTIEBOLAGET LEO**

entidad / de nacionalidad ~~XXXXXXXXXXXX~~ sueca

con domicilio en ^o **Langvinkelsatan 166, Hellebingberg, Suecia.**

por: **"UN METODO PARA LA PREPARACION DE SALES DE AMINA DE
CEFALOSPORINAS" (Clase Internacional 007g A61k 007d)**

14.4.68

- 1 -

**POOR
QUALITY**



Extracto de la descripción. Sales de amina de cefalosporinas que tienen una solubilidad relativamente grande en agua a la temperatura ambiente, y que dan como resultado una ausencia relativa de dolor después de la administración parenteral en forma de solución, en que la amina es morfolina, o tiene la estructura $R_1NR_2R_3$ en que R_1 es alcoholio C_1-C_6 sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, R_2 es hidrógeno o alcoholio. C_1-C_3 sustituido con 0 a 2 grupos hidroxilo, y R_3 es hidrógeno o alcoholio C_1-C_3 sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo; o tiene la estructura R_4R_5NH en que R_4 y R_5 son grupos alcoholio C_1-C_5 . Las sales preferidas son las sales de alcohol-inferior-amina y las de di-alcohol inferior-amina, especialmente las sales de monoetanolamina y de dietanolamina del ácido 7-(2-tienil-acetamido)-cefalosporínico.

El presente invento se refiere a nuevas sales de cefalosporinas y a su preparación y utilización en composiciones farmacéuticas.

Fundamento del invento.— Las inyecciones intramusculares de una solución o una suspensión de un compuesto farmacéutico causan frecuentemente un dolor más o menos intenso en el lugar de la inyección. Estos dolores pueden resultar ya sea de efectos de la composición farmacéutica inyectada por sí misma, o a partir de sus componentes. Algunas veces, se puede ofrecer una explicación verosímil del dolor, por ejemplo, el volumen inyectado es demasiado grande, la concentración de los ingredientes es demasiado alta, o el pH de la solución es inapropiado, pero con la mayor frecuencia no se puede encontrar explicación para el dolor.



20 A

Es conocido que un cierto número de composiciones antibióticas frecuentemente utilizadas causan dolor cuando son inyectadas intramuscularmente. Ejemplos de dichas composiciones son soluciones acuosas de las sales de sodio de cefalosporinas, especialmente de cefalotina. La intensidad del dolor depende de un cierto número de factores, tales como la sensibilidad individual, la concentración y cantidad de la solución inyectada, y puede variar desde suave a intolerable. Para reducir el dolor, se añaden algunas veces a la solución que ha de ser inyectada anestésicos locales.

Resumen del invento. Se ha encontrado ahora que, cuando se utilizan ciertas sales de amina en lugar de las sales de sodio en las composiciones parenterales, se reduce drásticamente el dolor fuerte después de la inyección. En estos experimentos, la cantidad y la concentración de las composiciones de sales de amina inyectadas eran equivalentes a las de la correspondiente composición de sal de sodio, que regularmente da un dolor considerable. No es conocida la razón por la que estas sales de amina dan menos dolor. Como las aminas no son anestésicos, es improbable cualquier efecto anestésico local.

El descubrimiento de que inyecciones intramusculares de composiciones farmacéuticas de sal de amina apropiadas de ciertos compuestos farmacéuticos causan menos dolor que inyecciones de composiciones de otras sales de los mismos compuestos farmacéuticos, puede ser de gran importancia en el tratamiento de seres humanos y de animales con estos compuestos farmacéuticos.

Además, se ha observado que muchas de las sales



20

5

10

15

20

25

30

que producen poco o ningún dolor después de la inyección son fácilmente solubles en agua. En algunos casos, es posible preparar soluciones que contengan mas de una parte de sal por una parte de agua. Esta observación también es de gran importancia para la profesión médica, ya que frecuentemente es conveniente inyectar el mayor volumen posible. En cualquier caso, las sales del presente invento tienen una solubilidad de al menos 0,1 moles por litro de agua a la temperatura ambiente, y usualmente muy superior a esta cantidad.

El presente invento incluye la preparación de ciertas sales de amina de compuestos farmacéuticos apropiados para inyectarse en solución acuosa. También incluye la utilización de estas sales en composiciones farmacéuticas proyectadas para inyección intramuscular u otros tipos de inyección. Para los técnicos en la materia es evidente que estas sales pueden ser utilizadas también en composiciones farmacéuticas administradas por vías distintas de la inyección.

La mayor parte de las aminas utilizadas en las sales que tienen las propiedades antes mencionadas, tienen la estructura general $R_1NR_2R_3$ en la que R_1 es un grupo alcohol C_1-C_6 sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, R_2 es hidrógeno o alcohol C_1-C_3 sustituido con 0 a 2 grupos hidroxilo, y R_3 es hidrógeno o alcohol C_1-C_3 sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo. R_2 y R_3 pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de tales aminas son monoetanolamina, dietanolamina, N-etil-glucamina, trishidroxietilnietilamina. Otra amina apropiada que no tiene la estructura general mencionada es morfolina. Otras aminas que pueden ser



utilizadas son las que tienen la estructura general R_4R_5NH , en que R_4 y R_5 son grupos alcohilo C_1-C_5 , de las cuales son ejemplos dietilamina, dipropilamina y dibutilamina.

5 Amin Alcoholes derivados de monosacridos adicionales y aminas polivalentes derivadas de aldeos afines de la fórmula $R_1NR_2R_3$ en que R_1 es alcohilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo C_1-C_3 sustituido con 0 a 2 grupos hidroxilo, y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo C_1 a C_3 sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, incluyendo las aminas N-no sustituidas y las N-alcohilo inferiores en que alcohilo inferior tiene de 1 a 3 átomos de carbono, abarcan las siguientes aminas primarias y sus derivados sustituidos por alcohilo inferior: glicoramina, trea-
10 mina, eritramina, lixamina, xilamina, arabinamina, ribamina, talarina, galactamina, idamina, gulamina, mannamina, glucamina, altramina y alamina y sus derivados N-monometílicos, N-monoetilicos, N-monopropílicos y N-monoisopropílicos, así como sus derivados N-hidroxi-alcohilo inferior y N-N-dihidroxi-alcohilo inferior, derivándose estas mismas aminas de las correspondientes aldeos, a saber glicerosa, treosa, eritrosa, lixosa, xilosa, arabinosa, ribosa, talosa, galactosa, idosa, gulosa, mannososa, glucosa, altrona y aloosa, por reducción, por ejemplo, con amalgama de
20 sodio, para convertir la aldosa, por ejemplo un monosacrido, en el correspondiente l-alcohol (glucosa, por ejemplo, que produce sorbitol) y después de esto reemplazando el grupo l-hidroxi por un grupo l-amino, y subsecuentemente alcohilando, si se desea, para producir el correspondiente
25
30



l-desoxo-l-aminosalcohol que corresponde a la aldosa de
partida, todo ello según se conoce bien en el ramo. Por
ejemplo, la amina que corresponde a glucosa es glucamina,
o l-amino-l-desoxi-glucitol. Dichos aminosalcoholes pue-
den ser citados generalmente como alcoholes l-amino-l-
desoxi-polivalentes, siendo hexavalentes las monosacá-
do-alcohol-aminas tales como glucamina. También se pue-
den emplear, tal como se ha indicado, otros alcoholes poli-
valentes derivados de l-amino-l-desoxi-aldosa.

Las sales de amina preferidas son alcanol infe-
rior-aminas y dialcanol inferior-aminas, que tienen la
fórmula $R_1NR_2R_3$, en que R_1 es hidroxil alcohilo inferior
que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, pero
que contiene solo un único grupo hidroxilo, y en que R_2
y R_3 son átomos de hidrógeno. Las di-alcanol inferior-
aminas tienen la misma fórmula, en que R_1 y R_2 son radi-
cales hidroxil-alcohilo inferior que tienen 1 a 6 átomos
de carbono inclusive, que contienen solo un único grupo
hidroxilo en cada radical hidroxil-alcohilo inferior, y
 R_3 es un átomo de hidrógeno. De esta estrecha clase de
alcanol inferior-aminas y di-alcanol inferior aminas, se
prefieren adicionalmente las sales de monocetanolaminas y
diacetil aminas, a causa de su solubilidad tremendamente
aumentada y a la ausencia sustancial de dolor después de
la inyección de la sal.

De manera bastante diferente de otras muchas
aminas, las aminas mencionadas tienen, como regla gene-
ral, una baja toxicidad y una baja actividad farmacodí-
nica por sí solas. Esto tiene un gran valor ya que las
sales cubiertas por el invento pueden ser administradas



20

en grandes dosis y durante un tiempo bastante largo.

Las sales de anina cubiertas por el invento contienen, como ingrediente biológicamente activo, aniones de ácidos orgánicos. Estos ácidos pueden ser ácidos carboxílicos en general, pero especialmente son los ácidos cefalosporánicos naturales o semisintéticos de los que el ácido 7-2(tienilacetamido)-cefalosporánico sirve solamente como un ejemplo. Otras cefalosporinas que pueden emplearse en lugar del ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico incluyen los compuestos descritos en la patente USA 3.218.318. La molécula de cefalosporina contiene en la posición 3 el grupo acetoximetilo, como está presente en el ácido cefalosporánico, o el grupo metilo, como está presente en el ácido desacetoxicefalosporánico. En cualquier caso, un grupo carboxi está presente en la posición 4. Así, la molécula básica es la del ácido cefalosporánico o la del ácido desacetoxicefalosporánico, y el sustituyente presente en la posición 7 tiene la fórmula $R_7-(R_6)_n-CH_2-NH$, en que R_6 es alcoholiano C_1-C_6 , n es un miembro de la clase que consiste en 0 y 1, y R_7 es un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en (A) dioxanilo, furilo, imidazolilo, isoxaxolilo, morfolinilo, oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo y triazolilo; (B) tetrahydrofurilo, imidazolinilo, imidazolidilo, piperidilo, tetrahidropirimidilo, y pirrolidilo; y (C) los miembros de los subgrupos A y B que tienen unidos a sus anillos al menos un miembro de la clase que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, nitro, metoxi y alcoholilo C_1-C_6 . Cefalosporinas



2 U AB

representativas son además del ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico preferido las siguientes, ácido 7-(beta-(2'-suxil) propionamido)-cefalosporánico, ácido 7-(2'-furfilacetamido) cefalosporánico, ácido 7-(gamma-2'-tienil-n-butiramido)-cefalosporánico, ácido 7-(1'-pirazol-acetamido)-cefalosporánico, y ácido 7-(11'-pirrilacetamido)-cefalosporánico.

Las nuevas sales de amina antes descritas pueden ser preparadas de cierto número de maneras y las condiciones de la reacción pueden ser variadas dentro de límites amplios. Los métodos aquí descritos servirán solamente como ejemplo de algunos métodos convenientes de preparación.

Como manantial de la parte de amina (catiónica) de la sal que se ha de preparar, puede servir la amina propiamente dicha o una sal soluble apropiada de la amina. Como manantial de la parte ácida (aniónica) de la sal que ha de ser preparada, puede servir el ácido propiamente dicho o una sal soluble apropiada del ácido. La reacción se lleva a cabo en un disolvente o en una mezcla homogénea o heterogénea de disolventes, en que los reaccionantes son solubles. La sal puede ser aislada en forma de un precipitado formado espontáneamente o después de la adición de un agente químico, que reduce la solubilidad de la sal deseada. Otra manera de aislar la sal en el caso en que se prepare a partir de cantidades aproximadamente equivalentes de la amina libre y del ácido libre, ninguno de los cuales ha de ser aislado en estado libre sino que existe solo en solución, consiste en evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes a una temperatura



por encima o por debajo del punto de congelación de la mezcla de reacción.

Los composiciones farmacéuticas que han de ser utilizadas para la inyección pueden ser preparadas a partir de la sal aislada o en algunos casos a partir de la mezcla de reacción propiamente dicha que contiene la sal en una solución acuosa, con tal que la mezcla de reacción no contenga grandes cantidades de subproductos. La composición farmacéutica puede contener, además de la sal, menores cantidades de aditivos, por ejemplo para dar a la composición un valor de pH, presión osmótica o estabilidad en almacenamiento deseables. Ejemplos de tales aditivos son la amina y el ácido que constituyen la sal, cloruro de sodio en una cantidad menor de 1%, y tampones farmacéuticamente aceptables en una cantidad menor de 5%. La composición puede contener también, juntamente con la sal de amina, una sal metálica del compuesto farmacéutico, tal como la sal de sodio en cantidades hasta de una concentración isotónica o ligeramente superior, lo cual significa menos de 10%. La composición puede contener también material sólido finamente dispersado, por ejemplo otra sal del ácido escasamente soluble, cuya presencia da a la composición una acción prolongada en el cuerpo.

Para ilustrar los efectos ventajosos de las nuevas sales, se dan los siguientes resultados. Cuando dosis individuales de 1,1 g de la sal de monoetanolamina, 1,2 g de la sal de dietanolamina, y 1,0 g de la sal de sodio de 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico, disueltas en 4 ml de agua fueron inyectadas intramuscularmente a 10 voluntarios, se observó la reacción de dolor más intenso



5 con la sal de sodio. En otro estudio, aproximadamente 25
pacientes infectados con microorganismos sensibles a es-
tas sales, fueron tratados cuatro veces por día con las
sales de sodio de la misma manera que los voluntarios.
10 sin ninguna incomodidad considerable incluso cuando el
tratamiento duró 7 días. Esto está en contraste notable
con el tratamiento intramuscular con dosis de 1 g de la
sal de sodio, que ha de ser interrumpido usualmente des-
pués de 2 a 3 días a causa de intensas reacciones de do-
lor.

Los ensayos efectuados de la misma manera con
composiciones similares de otros compuestos representati-
vos del presente invento han proporcionado efectos con-
venientes similares.

15 Descripción específica del invento.— Los si-
guientes ejemplos se dan a título de ilustración solo-
mente, y no han de ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1. Sal de monoctanolemina de cefalotina.

20 Se disolvieron 0,5 g de ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalos-
porínico en 5 ml de metanol. La solución fue valorada con
monoctanolemina hasta el punto de equivalencia, encontrado
por medición de la fuerza electromotriz de un sistema de
electrodos de vidrio y calceolanos. El precipitado forma-
do fue filtrado y lavado con éter. Rendimiento 550 mg.

25 Análisis % de N: encontrado 8,99, 8,75; calculado 9,19.
Grado de pureza, de acuerdo con la absorción de UV a 265
m μ , 99,2%, 98,7% con cefalotina de sodio pura como patrón
de referencia. $E_{265}/E_{237} = 0,61, 0,60$.

Ejemplo 2: Sal de dietanolemina de cefalotina.

30 1,98 g de ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporínico



2.0

fueron disueltos en 20 ml de metanol y se añadieron 0,476 de dietilamina en 5 ml de metanol. La solución fué enfriada hasta aproximadamente 0°C y se añadieron lentamente 100 ml de éter anhidro. El precipitado formado fué separado por filtración y lavado con 30 ml de metanol y éter (1:5). Después de secar bajo vacío, el peso del precipitado era de 1,9 gramos. Grado de purezas de acuerdo con la absorción de UV a 265 m μ : 101%. $E_{265}/E_{237} = 0,61$. Se utilizó cefalotina de sodio como patrón de referencia.

5

10 Análisis: % N: encontrado 8,27, 8,24; calculado 8,38

Ejemplo 3: sal de dietilamina de cefalotina

5 g de cefalotina de sodio fueron disueltos en 25 ml de agua y se añadieron 40 ml de acetato de etilo. La mezcla fué enfriada hasta 5-10°C y se añadió ácido sulfúrico 1 N hasta que la solución acuosa alcanzó un pH 2. La fase acuosa fué separada y extraída con 10 ml de acetato de etilo. Las soluciones en acetato de etilo fueron combinadas y extraídas con unos pocos ml de agua.

15

20 Después de secar con sulfato de sodio, la solución en acetato de etilo fué diluida hasta 50 ml.

A 10 ml de esta solución se añadieron 0,16 g de dietilamina en 1 ml de acetato de etilo. La solución fué enfriada hasta 0-5°C y se añadieron 50 ml de éter anhidro. El precipitado formado fué separado por filtración y lavado con éter anhidro. El peso del precipitado fué de 0,95 g después de secar bajo vacío. Análisis: % de N: encontrado 8,85 8,94; calculado 8,96. Purezas de acuerdo con la absorción de UV a 265 m μ : 102%. $E_{265}/E_{237} = 0,62$. Se utilizó como patrón de referencia cefalotina de sodio.

25

30



Ejemplo 4: Sal de morfolina de cefalotina.

5 Se añadieron 0,19 g de morfolina a 10 ml de la solución en acetato de etilo que se describe en el Ejemplo 3. La solución fue enfriada hasta 0-5°C y se añadieron lentamente 100 ml de éter anhidro. El precipitado formado fue separado por filtración, lavado con éter anhidro y secado bajo vacío. Rendimiento : 0,96g. Pureza de acuerdo con absorción de UV a 265 m μ : 95%. $E_{265}/E_{237} = 0,61$.

Ejemplo 5. Sal de N-metilglucamina de cefalotina.

10 Se añadieron 2 ml de agua a 10 ml de la solución en acetato de etilo que se describe en el Ejemplo 3. También se añadieron 0,42 g de N-metilglucamina disuelta en 1 ml de agua y la mezcla fue agitada vigorosamente. Se añadieron 100 ml de isopropanol a 0-5°C a la fase acuosa después de su separación desde el acetato de etilo. Precipitó un aceite y fue separado del producto flotante por decantación. Se añadieron 50 ml de isopropanol al aceite, el cual quedó cristalino. La mezcla fue filtrada y el material sólido fue lavado con isopropanol y éter. Después de secar bajo vacío, el rendimiento fue de 0,27 g. Análisis: % N: encontrado 7,01; calculado 7,11. Pureza de acuerdo con absorción de UV a 265 m μ : 93%. $E_{265}/E_{237} = 0,61$. Se utilizó cefalotina de sodio como patrón de referencia.

Ejemplo 6: Sal de dietanolamina de cefalotina.

25 Se disolvieron 220 g de la sal de sodio de cefalotina en 1 litro de agua. Se añadió 1 litro de acetato de etilo. La mezcla fue enfriada hasta 5-10°C, y se añadió ácido sulfúrico 2,5 N hasta que el pH de la fase acuosa resultó ser de 2. La fase acuosa fue separada de la fase orgánica y fue extraída con 100 ml de acetato de etilo. La



5 fase en acetato de etilo fué separada de la fase acuosa
 y fué añadida a la solución en acetato de etilo anterior-
 mente obtenida. Se añadieron a la solución en acetato de
 etilo 700 ml de agua exenta de pirógenos. La mezcla fué
 10 enfriada hasta 5-10°C y se añadió dietanolamina hasta que
 se alcanzó un pH 5,7 en la fase acuosa. La solución en
 agua fué separada del acetato de etilo. Su volumen era de
 910 ml. De acuerdo con la absorción de UV a 265 m μ (cefa-
 lotina de sodiopura como patrón de referencia), la solu-
 20 ción contenía 246 mg/ml de la sal de dietanolamina de
 cefalotina. Después de esterilizar por filtración, volú-
 manes apropiados de la solución fueron añadidos a viales
 y fueron secados por congelación.

15 Ejemplo 7. Utilizando el procedimiento descrito
 en el ejemplo 6 se preparan también las siguientes sales:
 de monoetanolamina, de monopropanolamina, de monobutanol-
 20 mina, de monopentanolamina, de monohexanolamina, de die-
 tanolamina, de dipropanolamina, de dibutanolamina, de
 dipentanolamina, de dimetilamina, de dietilamina, de di-
 25 propilamina, de dibutilamina, de dipentilamina, de N-me-
 til-glucamina, de glucamina, de tris-hidroxi-metil-metila-
 mina, y de otras sales de alcohol inferior-amina poliva-
 lente de ácido 7-(beta-(2'-furyl) propionamido)-cefalos-
 poránico, de ácido 7-(2'-furylacetamido)-cefalosporánico,
 30 de ácido 7-(gamma-2'-tienil-n-butiramido) cefalosporánico,
 de ácido 7-(1'-pirazolacetamido)-cefalosporánico y de
 ácido 7-(N'-pirrilacetamido)-cefalosporánico y especial-
 mente de ácido 7-(2'-tienilacetamido) cefalosporánico,
 en la extensión todavía no mostrada en los precedentes
 ejemplos.



Una comparación de diversas sales en cuanto a su solubilidad y en cuanto a su dolor después de administración de una forma de dosis acuosa que contiene 1 g de sal, es la siguiente:

	Sal	Solubilidad /H ₂ O	Dolor después de la administración.
5	1. Cefalotina de Na	1 g/4,5 cm ³	La administración intramuscular es dolorosa, la administración continuada produce
10	ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico (Kefalin-III)		extremo dolor y frecuentemente se debe interrumpir la administración.
15	2. Sal de monoetanolamina	1 g/2 cm ³	La experiencia clínica muestra que el dolor es mucho menor que con la sal de sodio
20	3. Sal de dietanilamina	extremadamente soluble en agua; una gota de agua convierte 1 g de sal a la forma líquida.	La evaluación clínica muestra que la inyección intramuscular es "indolora" en 50 individuos.
25			

En ensayos clínicos, fué imposible distinguir cuál de los compuestos (2) y (3) era superior en cuanto a la eliminación de dolor después de inyección intramuscular. Algunos experimentos clínicos indican un bajo nivel

30



15

de dolor instantáneo inmediatamente después de la administración, pero la utilización continuada no es puesta en peligro o hecha imposible por reacciones de intenso dolor, tal como en el caso de la sal de sodio (1).

5 Se pueden efectuar diversas modificaciones en los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos aquí descritos, y la sustitución por diversos equivalentes será inmediatamente evidente para un técnico en la materia, por lo cual el presente invento ha de ser considerado solo limitado por el alcance total de las reivindicaciones siguientes, incluyendo la aplicación a las mismas de la doctrina de los equivalentes.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 10 de marzo de 1.967, N° 11.450/67 (prov.), se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

8.4.69



5 1.- Un método para la preparación de sales de amina de cefalosporinas con una solubilidad de al menos 0,1 moles por litro de agua a la temperatura ambiente, en que la amina es morfolina, o tiene la estructura $R_1NR_2R_3$ en que R_1 es alcoholo C_1-C_6 sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, R_2 es hidrógeno o alcoholo C_1-C_3 sustituido con 0 a 2 grupos hidróxilo y R_3 es hidrógeno o alcoholo C_1-C_3 sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, o tiene la estructura R_4R_5NH en que R_4 y R_5 son grupos alcoholo C_1-C_5 , de acuerdo con el cual se hacen reaccionar entre ellos un ácido cefalosporánico o una sal apropiada del mismo y la correspondiente amina seleccionada o una sal apropiada de la misma.

15 2.- Un método según la reivindicación 1, en el cual se hace que la reacción tenga lugar en un disolvente.

3.- Un método según la reivindicación 2, en el cual el disolvente está seleccionado de manera que la sal formada sea escasamente soluble en el mismo.

20 4.- Un método según la reivindicación 2, en el cual el disolvente está seleccionado de manera que la sal formada sea soluble en el mismo.

5.- Un método según la reivindicación 4, en el cual la sal es precipitada desde la solución añadiendo otro agente químico.

25 6.- Un método según la reivindicación 4, en el cual la sal es aislada por evaporación del disolvente.

30 7.- Un método según la reivindicación 1, en el cual el ácido cefalosporánico es ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico y en que la amina está seleccionada entre alcohol inferior-aminas y di-alcohol inferior-aminas.

15 ABR



8.- Un método según la reivindicación 1, en el cual la amina está seleccionada entre monoetanolamina y dietanolamina.

5

9.- Un método según la reivindicación 1, en el cual el ácido cefalosporánico es ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico y en que la amina está seleccionada entre monoetanolamina y dietanolamina.

10.- UN METODO PARA LA PREPARACION DE SALES DE AMINA DE CEFALOSPORINAS.

10

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

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

Madrid,

15 ABR. 1969

P.S.A.

Ministerio de Euzaburo
Pat. Feder.

T.R.R./.-

8.4.69