

P. - 42.913

B 11425
Case 5125/5125A

372265

Memoria descriptiva

CLASIFICACION	
CLASE	C07 A:6L
SUBCLASE	D K

17 OCT. 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UNA SAL CRISTALINA DE
METAL ALCALINO DE ALFA-CARBOXIBENCILPENICILINA"

(Clase Internacional C07d)

4.10.69.



70

Esta invención se refiere a un procedimiento nuevo, conveniente y económico para producir formas cristalinas estables de alfa-carboxibencilpenicilina. Más particularmente, se refiere a la producción de sales cristalinas monometálicas alcalinas y dimetálicas alcalinas de alfa-carboxibencilpenicilina.

La valiosa penicilina de amplio espectro, la alfa-carboxibencilpenicilina, es descrita en la Patente de los EE.UU. Nº 3.142.673 y en la Patente Británica Nº 1.004.670, juntamente con la preparación de varias sales de esta valioso penicilina, incluyendo las sales dimetálicas alcalinas. En la Patente de los EE.UU. Nº 3.142.673 se describe también la preparación de las sales monometálicas alcalinas. No obstante, las sales de metales alcalinos, producidas por los procedimientos de estas referencias, son materiales amorfos, en lugar de cristalinos.

La naturaleza relativamente muy polar de la alfa-carboxibencilpenicilina, juntamente con su susceptibilidad a la degradación, particularmente a temperaturas elevadas y especialmente en disoluciones alcalinas de pH aproximadamente 9 o superior, o en disoluciones ácidas de pH aproximadamente 4 o inferior, formando productos tales como la bencilpenicilina, ácido peniciloico, y ácido penicilénico, y la presencia de sales inorgánicas procedentes de los métodos empleados para su preparación, hace difícil la formación de sus sales cristalinas de metales alcalinos.

Una sal amorfa es, en general, menos deseable que una forma cristalina de la misma, desde un punto de vista de su preparación, sus sales, su almacenamiento y su

30
4.10.69.

372265



empleo. Las propiedades físicas de una sal amorfa, tales como su facilidad de manejo, dispersión en disolución, velocidad de disolución, color de la sal, y disolución de la misma, son generalmente inferiores a las de una forma
 5 cristalina de la misma sal. Además, las formas amorfas de una sal son generalmente más higroscópicas que la forma cristalina de dicha sal.

Para su empleo farmacéutico, las inferiores propiedades antes citadas de una sal amorfa, en relación
 10 con las de una forma cristalina de la sal, son especialmente perjudiciales. La formación de formas aceptables de dosificación, tales como disoluciones, suspensiones, elixires, comprimidos, cápsulas y varias preparaciones farmacéuticamente elegantes requeridas y exigidas por las pro-
 15 fesiones médica y farmacéutica, se hace difícil o imposible con una sal amorfa.

En el caso de la alfa-carboxibencilpenicilina, las desventajas de las formas amorfas de sus sales mono-
 y dimetálicas alcalinas son de gran importancia, ya que
 20 es una penicilina de amplio espectro extremadamente efectiva. La preparación de las formas cristalinas de sus sales alcalinas, y, particularmente, de su sal de sodio, es, por lo tanto, de interés vital para las profesiones médica y farmacéutica.

Se ha comprobado que pueden prepararse convenientemente formas estables cristalinas de las sales mono-
 25 metálicas alcalinas y dimetálicas alcalinas de la alfa-carboxibencilpenicilina, incluyendo sus empímeros o estereoisómeros, a partir de disoluciones acuosas o en disolventes orgánicos de alfa-carboxibencilpenicilina y sus sales,
 30

4.10.69.



7

y a partir de formas crudas y amorfas de la alfa-carboxi-
bencilpenicilina y sus sales. En el procedimiento se em-
plea equipo fácilmente obtenible, y se caracteriza por su
facilidad de manipulación, economía global, y alta cali-
dad de las sales cristalinas. Los productos cristalinos
estables de la presente invención son útiles en iguales
proporciones y formas de dosificación destinadas a los
mismos fines que los productos amorfos, pero no adolecen
de los inconvenientes antes citados de los productos amor-
fos.

La expresión "alfa-carboxibencilpenicilina y
sus sales" quiere decir no sólo las sales de metales al-
calinos, por ej. de sodio y de potasio, sino también las
sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, bario),
la sal de amonio y la sal de amonio sustituida, por ej.
de procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletildiamina,
1-enfenamina, N-etilpiperidina, dietilamina, trietilamina,
y sales con otras aminas que han sido empleadas para for-
mar sales con la bencilpenicilina. Incluye también las
sales mono- y dimetálicas de la alfa-carboxibencilpenici-
lina y sus epímeros. No obstante, dada la operación de
acidificación en el procedimiento descrito en la presente
Memoria, que convierte las sales antes mencionadas en la
forma ácida de la alfa-carboxibencilpenicilina, todas las
sales son equivalentes en este procedimiento. Desde un
punto de vista práctico, la sal disódica cruda y/o amorfa
de la alfa-carboxibencilpenicilina es el material usual de
partida para este procedimiento.

La alfa-carboxibencilpenicilina es altamente
susceptible a la degradación, por ej. la descarboxilación

30
4.10.69.



7 DC

a bencilpenicilina y la hidrólisis a ácidos peniciloico y penicilénico. La descarboxilación es causada fácilmente por el calor. La hidrólisis tiene lugar tanto a valores ácidos como alcalinos de pH, y especialmente a valores de pH superiores a 9 e inferiores a 4, aproximadamente. Naturalmente, la degradación hidrolítica aumenta al aumentar la temperatura.-

Por lo tanto, en el procedimiento de esta invención se consigue un equilibrio con respecto a los anteriores parámetros de temperatura y pH. Además, otros parámetros, tales como los factores de solubilidad y las concentraciones de los reaccionantes, son reunidos cuidadosamente en un procedimiento unificado que proporciona convenientemente las sales monometálicas y dimetálicas alcalinas cristalinas deseadas. La expresión "sales de metal alcalino", tal como se emplea en la presente Memoria, quiere decir las sales de sodio y de potasio.

El procedimiento, en general, comprende un procedimiento de extracción múltiple que permite la formación de disoluciones concentradas de alfa-carboxibencilpenicilina, sin el empleo de calor, y evita la necesidad de un secado por pulverización o por congelación.

La preparación de las sales cristalinas de sodio y de potasio de alfa-carboxibencilpenicilina a partir de disoluciones acuosas de alfa-carboxibencilpenicilina y sus sales, tales como las producidas por los métodos de la Patente de los EE.UU. 3.142.673 y la Patente Británica No 1.004.670, o por hidrólisis alcalina de un éster de arilo, por ej. de fenilo, de la alfa-carboxibencilpenicilina, según la presente invención, comprende:

30
4.10.69.

372265



7 00

- 5
- (a) ajustar el pH de una disolución acuosa alcalina de alfa-carboxibencilpenicilina a aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5,
- (b) someter a extracción a la disolución ácida así producida con un disolvente orgánico inmiscible con el agua,
- 10
- (c) volver a someter a extracción con agua al extracto de disolvente orgánico inmiscible con el agua, a un pH de desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0,
- (d) ajustar el pH del extracto acuoso así producido a un valor de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5,
- 15
- (e) someter a extracción con un disolvente orgánico no miscible con el agua a la disolución acuosa ácida así producida,
- (f) secar dicho extracto en disolvente orgánico inmiscible con el agua hasta un contenido de agua de desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso,
- 20
- (g) tratar dicho extracto seco con la proporción adecuada de una sal de metal alcalino de un ácido orgánico, tal como las sales de potasio o de sodio de los ácidos 2-etil hexanoico, caproico, oleico, ascórbico, glicólico, propiónico, acético, succínico, cinámico, caprílico y cítrico, o con hidróxido, metóxido, bicarbonato o carbonato de sodio o de potasio, para proporcionar la correspondiente sal monometálica alcalina o dimetálica alcalina, y
- 25

30
4.10.69.

372265



(h) separar la sal cristalina de metal alcalino.

El nuevo procedimiento de esta invención puede utilizarse, como se ha dicho anteriormente, para preparar sales cristalinas de sodio y de potasio de la alfa-carboxibencilpenicilina, a partir de disoluciones acuosas de alfa-carboxibencilpenicilina y sus sales, y a partir de formas crudas y formas anfóteras de la alfa-carboxibencilpenicilina y sus sales.

Para el objeto de esta invención es deseable que la disolución acuosa de alfa-carboxibencilpenicilina o su sal tenga una concentración de alfa-carboxibencilpenicilina equivalente a desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de la forma ácida en peso. Se prefiere que la penicilina esté presente en una concentración de desde aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 5 por ciento en peso, para conseguir una extracción óptima de las alfa-carboxibencilpenicilina en las operaciones subsiguientes.

El pH de la disolución acuosa ha de ser llevado a un valor de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3,5. El intervalo de pH preferido es desde aproximadamente a aproximadamente 3; el intervalo más preferido es desde aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5. El ajuste del pH es efectuado convenientemente por medio de un ácido-mineral, tal como los ácidos clorhídrico, sulfúrico o bromhídrico. La disolución ácida es sometida después a extracción con un disolvente orgánico inmiscible con el agua, tal como el n-butanol, metil-isobutil-cetona, éter dietílico, éter di-isopropílico. Los disolventes preferidos para esta extracción son el n-butanol y la metil-isobutil-cetona.

30
4.10.69.



butil-cetona, dados sus favorables coeficientes de reparto para la alfa-carboxibencilpenicilina. Pueden emplearse también el acetato de etilo y la metil-etil-cetona, pero, por su mayor solubilidad en agua en comparación con la del disolvente preferido, causan más bajos rendimientos de recuperación. Esta disminución de rendimiento es corregida añadiendo altas concentraciones de sales inorgánicas a la fase acuosa antes de la extracción con estos disolventes.

5

Naturalmente, esta operación de extracción puede ser efectuada en forma de procedimiento discontinuo o continuo. Independientemente del tipo de procedimiento utilizado, se ha comprobado que un volumen total de disolvente igual a aproximadamente la mitad a una tercera parte del volumen de la disolución acuosa ácida, permite una extracción satisfactoria de la alfa-carboxibencilpenicilina. Naturalmente, pueden emplearse volúmenes mayores, pero requieren el manejo y recuperación de volúmenes innecesarios de disolventes. No son deseables volúmenes menores, ya que disminuye la recuperación de producto deseado. Ventajosamente, el volumen de disolvente orgánico es regulado de modo que proporcione una concentración de alfa-carboxibencilpenicilina en el extracto de desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento.

15

20

25

El extracto en el disolvente orgánico inmiscible con el agua es sometido después a extracción de nuevo con agua a un pH de desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0. El intervalo de pH preferido es desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,2. Esta operación particular permite concentrar la alfa-carboxibencilpenicilina

30
4.10.69.



na en un pequeño volumen de disolución, y facilitar así el posterior tratamiento.

5 El pH del extracto acuoso es ajustado después a desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 con un ácido mineral, y preferiblemente a un pH de desde aproximadamente 2,2 a aproximadamente 3,0, y la disolución acidulada es sometida después a extracción con un disolvente orgánico inmiscible con el agua, tal como los citados anteriormente. Los disolventes orgánicos inmiscibles con 10 agua preferidos son el n-butanol y la metil-isobutil-cetona, por este orden. Si se emplea metil-isobutil-cetona como disolvente, se prefiere un pH de aproximadamente 2,2; y si se emplea n-butanol, el pH preferido es de aproximadamente 3,0. En esta operación de extracción es deseable 15 regular el volumen de disolvente orgánico de modo que se obtenga una concentración de desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 20 por ciento de alfa-carboxibencilpenicilina en el volumen total de extracto, para facilitar la subsiguiente precipitación de la sal cristalina deseada. 20

Lógicamente, el extracto de alfa-carboxibencilpenicilina en disolvente orgánico inmiscible con el agua, contiene una cierta cantidad de agua. Este extracto "húmedo" puede utilizarse como tal en las operaciones sub 25 sigüientes, para producir la sal cristalina deseada de sodio o de potasio de la alfa-carboxibencilpenicilina. No obstante, se ha observado que si hay presente demasiada agua en el extracto, el producto cristalino es difícil de filtrar, seguramente por el pequeñísimo tamaño de los cristales. Por el contrario, si el extracto está demasiado se 30

4.10.69.

372265



co, las sales tienden a separarse en forma de productos amorfos, en lugar de cristalinos.

Es evidente, por tanto, que es deseable una cierta proporción de agua, y de hecho es necesaria, para conseguir una separación óptima de las sales mono- o dime
5 tálicas alcalinas. Un exceso de agua causa problemas me-
cánicos, y por tanto no es deseable; y demasiado poca agua
tiende a impedir, o al menos a minimizar, la formación de
cristales. De hecho, la sal disódica cristalina es un hidra
10 to.

Se ha comprobado que un contenido de agua de
desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20
por ciento, en el extracto del disolvente orgánico, condu-
ce a la formación de cristales; el intervalo preferido es
15 desde aproximadamente 7 a aproximadamente 15 por ciento
de agua. Este grado de sequedad es conseguido fácil y con-
venientemente secando el extracto en el disolvente orgáni-
co con sulfato de sodio anhidro, el agente de secado pre-
ferido en este procedimiento. Pueden emplearse también
20 otros agentes desecantes, tales como el sulfato de calcio
anhidro y el sulfato de magnesio anhidro. Cuando se em-
plea sulfato de magnesio, es deseable controlar el secado
para evitar la disminución del contenido de agua por deba-
jo del nivel antes citado del 3 por ciento. Además, pue-
25 den emplearse también métodos mecánicos, tales como la fil
tración a través de algodón, la centrifugación, y el seca-
do azeotrópico.

El extracto "secado" del disolvente orgánico
es tratado después con la proporción molar adecuada de la
30 sal de metal alcalino apropiada de un ácido orgánico ade-

4.10.69.



cuado, para formar la sal cristalina mono- o dimetálica
 alcalina deseada de la alfa-carboxibencilpenicilina. Son
 sales adecuadas los hidróxidos y alcóxidos de metales al-
 calinos, por ej. los metóxidos; y las sales de metales al
 5 calinos de ácidos orgánicos que tienen de dos a aproxima-
 damente dieciocho átomos de carbono, tales como los enume-
 rados anteriormente, y que son algo solubles en disolven-
 tes orgánicos tales como la acetona, metil-isobutil-ceto-
 na, acetato de etilo, n-butanol, isopropanol, y/o en el
 10 agua presente en el extracto que contiene la alfa-carboxi-
 bencilpenicilina. Así pues, la presencia de desde aproxi-
 madamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento de
 agua en dicho extracto cumple una doble función cuando
 se emplean sales tales como los acetatos o hidróxidos de
 15 metales alcalinos; es decir, como disolvente y como compo-
 nente vital de la disolución de cristalización. Las sales
 de metales alcalinos de ácidos orgánicos que tienen de dos
 a ocho átomos de carbono, tales como los ácidos acético,
 butírico, caproico y caprílico, y los metóxidos de meta-
 20 les alcalinos, son los preferidos. Las sales de ácidos or-
 gánicos preferidas son el 2-etil hexanoato de sodio y de
 potasio, por su disponibilidad y solubilidad adecuada en
 disolventes orgánicos.

Deseablemente, el 2-etil hexanoato de sodio o
 25 de potasio, u otra sal de metal alcalino, es añadida en
 forma de una disolución en acetona, metil-isobutil-cetona,
 acetato de etilo, n-butanol, isopropanol, u otro disolven-
 te orgánico en el que es soluble en al menos el 0,05 por
 ciento. El disolvente preferido es la acetona. Cuando se
 desea la preparación de una sal cristalina monometálica
 30

4.10.69.

7 OCT. 196



alcalina, por ejemplo la sal monosódica, se emplea hasta un mol de 2-etil hexanoato de sodio, u otra sal de sodio de ácido orgánico, por mol de alfa-carboxibencilpenicilina. En esta fase, una proporción molar mucho mayor de 1:1 tien
5 de a reducir el rendimiento de sal monosódica por formación de la sal disódica. Una proporción molar considerablemente menor de 1:1 causa también rendimientos reducidos por reacción incompleta. Para la formación de la sal monosódica se prefiere una relación molar de desde aproxi
10 madamente 0,8:1 a aproximadamente 1,2:1.

La formación de las sales cristalinas dimetálicas alcalinas, por ej, la sal disódica, se consigue empleando una proporción molar de al menos 2:1 de 2-etil he
xanoato de sodio (o sal equivalente) a alfa-carboxibencil
15 penicilina. En la práctica real, se prefiere emplear un exceso de hasta el 20 por ciento de 2-etil hexanoato de sodio (o sal equivalente) para asegurar una precipitación tan completa como sea posible de la sal disódica. Las mis
mas consideraciones pueden hacerse con respecto a la sal
20 dipotásica.

La sal cristalina de sodio o de potasio (sal monobásica o dibásica, según la proporción empleada de 2-etil hexanoato de sodio o potasio u otra sal equivalente) que precipita es separada, por ej. por filtración, y
25 lavada o puesta de nuevo en forma de pasta con un disolvente orgánico tal como la acetona o el isopropanol, y después secada. En esta operación de precipitación pueden emplearse otros disolventes, tales como el n-butanol o la metil-isobutil-cetona, pero no se prefieren porque son di
30 fáciles de separar del producto cristalino.

4.10.69.

7 OCT



Los productos son secados convenientemente a aproximadamente 40°C a 65°C. Pueden aplicarse también otros métodos comúnmente empleados en la técnica, como admitirán los expertos, por ej. secado por aire, secado bajo nitrógeno, secado en vacío. Las temperaturas superiores, aunque utilizables, requieren una estrecha vigilancia para evitar la descomposición del producto y/o las pérdidas de agua de hidratación. Es deseable una cierta proporción de agua de hidratación para la estabilidad de la sal disódica cristalina.

La sal disódica cristalina así obtenida es algo higroscópica, pero considerablemente menos que la sal disódica amorfa. Parece tratarse de un monohidrato. Las sales cristalinas monosódica y mono-potásica son considerablemente menos solubles en agua que las correspondientes sales disódicas y dipotásica.

La temperatura a la que se realizan estas varias operaciones no es especialmente crítica. Sin embargo, por la inestabilidad de la alfa-carboxibencilpenicilina en disoluciones acuosas ácidas o alcalinas, es ventajoso efectuar la totalidad del procedimiento, salvo la operación final de secado, a una temperatura de desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, siendo el intervalo preferido de desde aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. La única operación del procedimiento que puede desviarse de este intervalo sin perjuicio para el producto es la operación final de secado de las sales cristalinas. Cuando se emplea un acetato o hidróxido de metal alcalino como sal neutralizante, es deseable trabajar en el límite superior de este intervalo de temperaturas, por ej. 20 a 30°C apro-

30
4.10.69.

7 OCT. 1969



ximadamente, para conseguir la solubilidad de dicha sal en el extracto que contiene alfa-carboxibencilpenicilina.

La adaptación de la secuencia antes descrita (operaciones (a) a (h)) a la conversión de las formas cru
5 da y/o amorfa de la alfa-carboxibencilpenicilina y sus sa
les en las sales cristalinas mono o dibásicas de metales
alcalinos, se ajusta a la secuencia anterior en parte. Es
evidente que si se parte de una forma amorfa del ácido,
la sal disódica, u otra sal tal como la sal de potasio,
10 no se necesita comenzar en la operación (a) anterior, si-
no que puede comenzar en la operación (c), operación (d)
u operación (e), según la forma, es decir ácido o sal, y
la pureza del material que ha de ser convertido.

Además del procedimiento anteriormente descri
15 to, son posible varios procedimientos alternativos de ex-
tracción, como aceptarán los expertos en la técnica. Una
de estas secuencias que proporciona las sales cristalinas
mono- o dimetálicas alcalinas, y que también es aplicable
a las mezclas de reacción acuosas de alfa-carboxibencilpe
20 nicilina y sus sales producidas por los métodos de la téc-
nica anterior, y especialmente a las producidas por hidró-
lisis alcalina de ésteres de alfa-carboxibencilpenicilina,
tal como la alfa-carbofenoxibencilpenicilina, es una ver-
sión simplificada del procedimiento anteriormente descri-
25 to. Esta secuencia comprende, en general, el ajuste del
pH de la disolución acuosa a un valor de aproximadamente
6 a aproximadamente 7, seguido de la extracción de la di-
solución neutra, o esencialmente neutra, con un disolven-
te orgánico inmiscible con el agua del tipo citado en la
30 secuencia anterior, y preferiblemente con n-butanol o me-

30
4.10.69.

372265



7 OCT 1969

5 til isobutil cetona. Enseguida, el pH de la disolución
acuosa se ajusta a desde aproximadamente 2 hasta aproxi-
madamente 3,5, y se extrae con n-butanol o metil-isobutil-
cetona, u otro disolvente orgánico inmiscible con el agua,
tal como los citados antes. El extracto orgánico es seca-
do después parcialmente y tratado con 2-etil hexanoato de
sodio o de potasio, u otra sal equivalente, como se ha
descrito anteriormente. En esta secuencia alternativa son
aplicables las mismas condiciones y materiales descritas
10 con detalle anteriormente. Como sabrán los expertos en la
técnica, las sales dimetálicas alcalinas de la alfa-carbo
xibencilpenicilina pueden ser obtenidas por posterior neu
tralización de las sales monometálicas alcalinas. Natural
mente, para este objeto puede emplearse la misma sal de
15 metal alcalino empleada para preparar la sal monometálica
alcalina, u otra diferente. Es conveniente emplear un hi
dróxido o bicarbonato de metal alcalino para esta neutra
lización adicional.

20 Los ejemplos siguientes se exponen para ilus
trar mejor el procedimiento de la presente invención. No
obstante, no han de considerarse en modo alguno como limi
tativos de la invención.

Ejemplo I

25 Alfa-carboxibencilpenicilina disódica cristalina a partir
de alfa-carboxibencilpenicilina amorfa cruda.

30 Se disuelve en agua (2,5 litros) alfa-carboxi-
bencilpenicilina disódica cruda (250 g.) preparada según
el Ejemplo 3 de la Patente Británica Nº 1.004.670 (véase
Preparación A), se añade metil isobutil cetona (600 ml),
y la mezcla se enfría a 5°C. El pH se ajusta después a 2,2.
4.10.69.

7 00



por adición, con agitación, de ácido clorhídrico 2N (aproximadamente 650 ml.), durante un período de 20 minutos. La mezcla es efectuada perfectamente y es separada la metil-isobutil-cetona. El ácido acuoso es sometido después a extracción con 2 x 600 ml. de metil-isobutil-cetona.

Los extractos son combinados, se añade agua (1250 ml.) y la mezcla es enfriada a 8°C. El pH es ajustado a 7,0 por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1600 ml.), y la fase acuosa se separa. Se añade n-butanol (650 ml.) a la fase acuosa, que es enfriada a 5-8°C, y su pH se ajusta a 3,0 por medio de ácido clorhídrico 2N (850 ml.). La mezcla se agita a fondo, se separa la fase de n-butanol, y la fase acuosa se extrae dos veces más con volúmenes de 400 y 250 ml. de n-butanol. Los extractos en n-butanol son combinados, secados con sulfato de sodio anhidro (600 g.) y filtrados primero a través de papel de filtro y después a través de una unidad filtradora de miniporos (de tipo de membrana resistente a los disolventes, porosidad 2,2 micras).

Al líquido de filtración se añade después 2-etil hexanoato de sodio (2,1 equivalentes en 950 ml. de acetona) durante un período de 1,5 horas. Se añade acetona a medida que se precisa para mantener una suspensión fácilmente agitable (el volumen total añadido es de 2300 ml.). La agitación es continuada durante una hora a temperatura ambiente después de la adición del 2-etil hexanoato de sodio, y después el producto es separado por filtración. La torta del filtro es puesta de nuevo en suspensión en acetona a temperatura ambiente durante 45 minutos, filtrada después, y se repite de nuevo la operación de nueva

30
4.10.69.

372265



puesta en suspensión. La sal disódica cristalina es secada durante toda la noche bajo corriente de nitrógeno. Se efectúa un posterior secado calentando el producto a aproximadamente 65°C en una estufa de secado. Rendimiento global = 178,5 g., 71 por ciento.

El empleo de 1,05 equivalentes de 2-etil hexanoato de sodio en la secuencia anterior en lugar de 2,1 equivalentes produce la sal cristalina monosódica.

Ejemplo II

10 Alfa-carboxibencilpenicilina disódica cristalina a partir de alfa-carboxibencilpenicilina cruda.

Una muestra de alfa-carboxibencilpenicilina cruda (7,5 g) es disuelta en agua (75 ml.) para obtener una disolución al 10 por ciento del ácido crudo, y es enfriada a 10°C. El pH es ajustado a 2,2 por medio de ácido sulfúrico 2N, la disolución es sometida a extracción con metil-isobutil-cetona (3 x 20 ml.) y los extractos reunidos son secados con sulfato de calcio anhidro. El extracto seco es filtrado, enfriado a 8°C, y tratado gota a gota con una disolución de 18 ml. en acetona de 2-etil hexanoato de sodio (que contenía 0,2075 mg. de sal de sodio por ml.). Se añade acetona a medida que se necesita para permitir una agitación efectiva. Pasada una hora a 8-10°C, la sal disódica cristalina es separada por filtración, lavada con acetona, y secada a 40°C.

La repetición de este procedimiento pero empleando sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, centrifugación, filtración a través de algodón, o secado azeotrópico en lugar del sulfato de calcio anhidro, produce también la sal disódica cristalina.

4.10.69.

372265



Ejemplo III

Alfa-carboxibencilpenicilina disódica cristalina a partir de un éster de alfa-carboxibencilpenicilina.

A. Ester monofenílico de ácido fenilmalónico

5 Se añaden oxiclорuro de fósforo (421 g.) y fe-
nol (576 g) a ácido fenilmalónico (1000 g.) en un matraz
de tres bocas de 12 litros. Los materiales contenidos en
el matraz son mezclados bien, y después calentados sobre
un baño de vapor durante 4,5 horas, bajo una atmósfera de
10 nitrógeno. No se permite que la temperatura de la mezcla
aumente por encima de 87°C. Bajo estas condiciones, la
mezcla forma una masa fundida transparente en un período
no superior a 15 minutos, y el desprendimiento de cloruro
de hidrógeno es casi completo en 4 horas. Se añade bence-
15 no (3,8 litros) al recipiente de reacción, y la mezcla es
sometida a reflujo durante 45 minutos. La disolución ca-
liente en benceno es decantada, sobre agua-hielo mezcla-
dos, separándola así del material gomoso de ácido fosfóri-
co y fenol, el pH de la fase acuosa es ajustado a 6,5 por
20 adición de hidróxido de sodio 8N, y finalmente a pH de
7,8 por adición de disolución de carbonato de sodio al 10
por ciento. El conjunto de sustancias se mezcla bien, y se
recoge el extracto acuoso. La capa de benceno se lava con
un pequeño volumen de agua, que después se reúne con el
25 primer extracto acuoso, y el pH de la disolución acuosa
reunida es ajustado a 2,2 por adición de ácido clorhídri-
co concentrado. El precipitado denso producido es extraí-
do en cloroformo (volumen total, 5 litros), el extracto
es lavado una vez con agua, secado (sulfato de sodio an-
30 hidro), y evaporado hasta dejar un sólido que cristaliza

4.10.69.

372265

al ser triturado con hexano. El producto es filtrado, lavado con un pequeño volumen de cloroformo al 5% en hexano, y secado por aire. Rendimiento = 430 g., p. de f. 103 - 110°C (33%).

5 B. Ester monofenílico de cloruro de fenilmalonilo.

Se añade cloruro de tiónilo (92,5 g.) a una disolución de éster monofenílico de ácido fenilmalónico en cloruro de metileno (1000 ml.), y la disolución es sometida a reflujo suave durante 4 horas. Se añade tolueno (50 ml.) y la mezcla es evaporada bajo presión reducida, para dar el producto deseado en forma de un líquido siruposo ambarino.

10 C. Sal de N-etilpiperidina de alfa-carbofenoxibencilpenicilina

15 El pH de una disolución de ácido 6-aminopenicilánico (86,4 g.) en agua (850 ml.) es ajustado a 6,7 por adición de hidróxido de sodio 8N, y después la disolución es enfriada a 10°C. Se añade, en una sola porción, éster monofenílico de cloruro de fenilmalonilo, y la mezcla es agitada vigorosamente durante 40 minutos, al mismo tiempo que el pH es mantenido en un valor de 6,5-7,0 por adición de hidróxido de sodio 2N. El baño de enfriamiento es separado del recipiente de reacción 10 minutos después de completada la adición del cloruro de ácido. La mezcla de reacción es acidulada (pH 2,1) por adición de ácido clorhídrico 2N, y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos reunidos en acetato de etilo son agitados con una disolución al 10% de bicarbonato de potasio, es separada la disolución acuosa (pH 7,0-8,0), y lavada una vez con un pequeño volumen de acetato de etilo, que es de-

30
4.10.69.



sechado. Se añade acetato de etilo fresco a la disolución acuosa, y después suficiente cloruro de potasio para hacer precipitar por salificación el producto de la fase acuosa.

La capa acuosa es desechada, y se añade agua fresca a la disolución de acetato de etilo. La sal de potasio del éster de penicilina se disuelve fácilmente en agua fresca, y la capa de acetato de etilo es desechada. La disolución acuosa que contiene el producto deseado es acidulada (pH

2,2) con ácido clorhídrico 2N, sometida a extracción con acetato de etilo, y el extracto es secado (SO_4Na_2) y evaporado, para dar 117 g. de éster fenílico crudo de alfa-

carboxibencilpenicilina. Este material es disuelto de nuevo en acetato de etilo (1000 ml.) y se añaden 35,3 ml. de N-etilpiperidina. La sal de amina que cristaliza es recogida por filtración y secada al aire. (97,0 g., 42,7%; p. de f. 145-147°C).

D. Hidrólisis de la sal de N-etilpiperidina de la alfa-carbofenoxibencilpenicilina.

Acido bórico (61,8 g.) y cloruro de potasio (74,56 g.) se disuelven en agua, y se añade agua suficiente a la disolución para llevar el volumen hasta 2 litros. Se añade una cantidad suficiente de hidróxido de sodio 0,5 N para ajustar a 9,0 el pH de la disolución. En esta disolución tampón se disuelve sal de N-etilpiperidina de éster de alfa-carbofenoxibencilpenicilina, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente (25°C) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se hace más ácida a medida que tiene lugar la hidrólisis, hasta que, al cesar la reacción, la mezcla tiene un pH de 8,45. La mezcla se enturbia durante los 15 últimos minutos de la reacción, por la separación

30
4.10.69.

372265



de subproducto de fenol a partir de la disolución débilmente básica.

E. Aislamiento de la sal disódica cristalina.

La mezcla de reacción es enfriada a 0-10°C, y se añade metil-isobutil-cetona (400 ml.), y después suficiente ácido clorhídrico 2N (unos 250 ml.) para acidular la mezcla hasta pH 2,2. Se deja que se separe la mezcla, se recoge el extracto en metil-isobutil-cetona, y el líquido acuoso es sometido a extracción con dos volúmenes más (cada uno de 300 ml.) de metil-isobutil-cetona. Se añade agua (200 ml.) a los extractos combinados, la mezcla es enfriada a 0-10°C, y se añade gota a gota una disolución de bicarbonato de sodio (8 g. en 20 ml. de H₂O) durante un período de 5 minutos. A la mezcla, ahora con un pH de 5,8, se añade cuidadosamente un pequeño volumen de disolución saturada de bicarbonato de sodio, para llevar el pH a 7,0. El extracto acuoso de sal de sodio de alfa-carboxibencilpenicilina es recogido, y el líquido de metil-isobutil-cetona es sometido a extracción con dos volúmenes separados (150 ml) de agua. Se añade n-butanol (100 ml.) a los extractos acuosos combinados, y la mezcla es agitada y enfriada a 0-10°C. Se añade suficiente ácido clorhídrico 2N para llevar a 3,0 el pH de la mezcla, ésta se deja reposar para que se produzca la separación, y se recoge la capa de butanol. El líquido acuoso ácido es sometido a extracción dos veces con volúmenes de 75 ml. de butanol, las disoluciones combinadas en butanol (250 ml.) son secadas sobre sulfato de sodio anhidro (300 g.) durante una hora, y después filtradas en un matraz de 3 bocas y de 1000 ml. equipado con agitador mecánico y embudo de

5
10
15
20
25
30
4.10.69.

7 OCT.



adición. Se añade gota a gota, durante un período de 20 a 30 minutos, una disolución en acetona de 2-etil hexanoato de sodio (169 ml. que contienen 207,5 mg. de sal por ml.). Cuando ha sido añadida aproximadamente la mitad de la disolución, la mezcla es sembrada con sal disódica cristalina. La mezcla es agitada durante 30 minutos después de la adición del etil hexanoato de sodio, después se añade acetona (225 ml) y la mezcla es agitada durante 15 minutos más. La sal disódica cristalina es recogida por filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado y bajo una atmósfera de nitrógeno seco, y la torta del filtro es lavada con acetona (500 ml.). La torta es puesta en suspensión en acetona fresca (1000 ml.), la suspensión es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, filtrada como se ha descrito anteriormente, y se deja secar sobre el filtro, en una corriente de nitrógeno seco, durante 16 horas. El producto es un polvo cristalino blanco, que fluye con facilidad, ligeramente higroscópico y fácilmente soluble en agua.

Rendimiento = 25,6 g. (60%); p. de f. 198-201°C (con desc.)

La repetición del procedimiento anterior, pero empleando una disolución en n-butanol de 2-etil hexanoato de sodio, en lugar de la disolución en acetona, produce sustancialmente los mismos resultados.

25

Ejemplo IV

El pH de una mezcla de hidrólisis acuosa preparada según el procedimiento del Ejemplo III-D es ajustado a 7 por adición de ácido clorhídrico 2N, y después sometida a extracción con n-butanol (3 x 200 ml.). El extracto en n-butanol es desechado. Se añade n-butanol (100 ml.)

4.10.69.

7 OCT



a la fase acuosa, la mezcla es agitada, enfriada a 5-10°C, y llevada a pH 2,2 por medio de ácido clorhídrico 2N. Se deja que la fase de n-butanol se separe, es recogida, y la capa acuosa es sometida a extracción dos veces de nuevo con n-butanol (75 ml. cada vez). Los extractos reunidos en n-butanol son secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados, y tratados a 10°C con 2-etil hexanoato de sodio (169 ml. de disolución en acetona que contienen 207,5 mg. de sal de sodio por ml.) durante un período de 30 minutos. La mezcla es agitada durante media hora, se añaden 250 ml. de acetona, y la agitación es continuada durante otros 15 minutos. La sal disódica cristalina es recogida y secada bajo nitrógeno.

Ejemplo V

La repetición del procedimiento del Ejemplo III-E, pero empleando 1,00 equivalente de 2-etil hexanoato de sodio en lugar de 2,10 equivalentes, produce la sal monosódica cristalina.

De modo similar, son preparadas las sales cristalinas mono- y dipotásicas empleando 1,00 y 2,20 equivalentes, respectivamente, de 2-etil hexanoato de potasio en lugar de 2-etil hexanoato de sodio.

Ejemplo VI

Es repetido el procedimiento del Ejemplo I, pero haciendo un ajuste de pH a 3,3 en la operación inicial de acidificación. Se obtienen sustancialmente los mismos resultados.

Ejemplo VII

Alfa-carboxibencilpenicilina monosódica cristalina

Disoluciones de alfa-carboxibencilpenicilina

30
4.10.69.

- 23 - 372265



70

en n-butanol, preparadas según los procedimientos de los Ejemplos III-A a III-E, son secadas sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidros como se indica más adelante, y después tratadas con una disolución en disolvente orgánico de una sal de sodio, para producir la sal monosódica.

4.10.69.

372265

4.10.69.

Agente de secado	% de H ₂ O en ButOH (1)	Sal de sodio	Disolvente	Equiv. mol. (2)	T, °C	% de rendimiento to.
(a) SO ₄ Na ₂	10,3	2-etil hexanoato	Acetato de etilo	0,90	0-5	66,5
(b) SO ₄ Na ₂	10,9	2-etil hexanoato	acetato de etilo	0,95	15-25	96,5
(c) SO ₄ Na ₂	10,9	2-etil hexanoato	n-butanol	0,95	15-25	95,5
(d) SO ₄ Na ₂	10,0	acetato. 3H ₂ O	----- (3)	0,97	15-25	83,2
(e) SO ₄ Na ₂	15,6	acetato. 3H ₂ O	-----	1,1	15-25	82,0
(f) SO ₄ Na ₂	15,5	acetato. H ₂ O	-----	1,0	15-25	66,7
(g) SO ₄ Mg	2,9	acetato. 3H ₂ O	-----	1,0	15-25	79,0
(h) SO ₄ Mg	2,9	acetato. 3H ₂ O	-----	1,2	15-25	86,0

(1) % de agua en n-butanol después del secado

(2) equivalentes molares de sal de sodio empleados

(3) hay presente suficiente agua en la disolución de n-butanol para disolver completamente la sal de acetato de sodio.

372265

7 OCT





Ejemplo VIII

Alfa-carboxibencilpenicilina disódica

Se añade alfa-carboxibencilpenicilina monosódica (0,01 moles), preparada como en el Ejemplo VII, a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (0,01 moles en 25 ml. de agua). La sal disódica es recuperada por secado por congelación.

De modo similar, es preparada la sal dipotásica a partir de la sal monopotásica de alfa-carboxibencilpenicilina e hidróxido de potasio.

Naturalmente, los hidróxidos de metales alcalinos antes citados pueden ser sustituidos por los correspondientes bicarbonatos o carbonatos de metales alcalinos, con sustancialmente los mismos resultados.

Ejemplo IX

Sales monometálicas alcalinas cristalinas de alfa-carboxibencilpenicilina

Es repetido el procedimiento del Ejemplo VII-(c), pero empleando las siguientes sales de metales alcalinas en lugar del 2-etil hexanoato de sodio:

caproato de sodio, oleato de sodio, ascorbato de sodio, glicolato de sodio, propionato de sodio, succinato de sodio, cinnamato de sodio, caprilato de sodio; citrato de potasio, propionato de potasio, oleato de potasio, caproato de potasio, ascorbato de potasio, glicolato de potasio, succinato de potasio, cinnamato de potasio.

En todos los casos se produce la sal monosódica o monopotásica.

372265



Ejemplo X

Sales dimetálicas alcalinas cristalinas de alfa-carboxibencilpenicilina.

5 Es repetido el procedimiento del Ejemplo IX, pero empleando 2,20 equivalentes de las sales de metales alcalinos indicadas en el mismo por cada equivalente de alfa-carboxibencilpenicilina, para producir las sales dimetálicas alcalinas.

Ejemplo XI

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo VII-(e), pero empleando hidróxido de sodio y de potasio en lugar del acetato de sodio trihidratado, se obtienen las correspondientes sales monometálicas alcalinas de la alfa-carboxibencilpenicilina.

15 De igual manera, pero empleando 2,0 equivalentes de hidróxido de metal alcalino por equivalente de alfa-carboxibencilpenicilina, se producen las sales dimetálicas alcalinas.

Ejemplo XII

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo VII-(h), pero sustituyendo el acetato de sodio trihidratado por metóxido de sodio y de potasio en metil-isobutil-cetona. En todos los casos se produce la sal monometálica alcalina.

25 El empleo de 2,0 equivalentes de metóxido de metal alcalino produce la correspondiente sal dimetálica alcalina de la alfa-carboxibencilpenicilina.

Preparación A

Alfa-carboxibencilpenicilina disódica cruda

(Patente Británica Nº 1.004.670-Ejemplo 3)

30
4.10.69.

Una mezcla de ácido fenilmalónico (25 g.,



0,140 moles) en éter seco (500 ml.), cloruro de tionilo (17,35 g., 0,145 moles) y trazas de dimetilformamida, es sometida a reflujo durante 3 horas, después evaporada bajo presión reducida a temperatura ambiente (finalmente por
5 co-destilación con benceno seco para eliminar las últimas trazas de cloruro de tionilo).

El residuo siruposo de monocloruro de ácido es disuelto en éter seco (300 ml.) y añadido a una mezcla agitada, enfriada con hielo, de ácido 6-aminopenicilánico
10 co (30 g.), agua (275 ml.), éter (150 ml.) y disolución N de hidróxido de sodio (135 ml.). La mezcla es agitada durante 30 minutos, el pH de la fase acuosa se ajusta a 2 por adición de ácido clorhídrico diluído, y las capas son separadas. La disolución en éter es lavada con agua en-
15 friada con hielo, saturada con éter (8 x 300 ml.) y después sometida a extracción con agua a la que se ha añadido suficiente hidróxido de sodio diluído para llevar a 7 el pH de la fase acuosa. La evaporación de la disolución acuosa a baja temperatura y presión, seguida del secado
20 del polvo blanco residual en un desecador a vacío, da la sal disódica cruda de alfa-carboxibencilpenicilina (33,3 g.).

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el 17 de Oc-
25 tubre de 1.968, bajo el número 768.497 y 4 de Marzo de 1.969, número 804.275, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

4.10.69.

372265



7 00

REIVINDICACIONES

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:

5 1.- Un procedimiento para fabricar una sal cristalina de metal alcalino de alfa-carboxibencilpenicilina, caracterizado por tratar una disolución de alfa-carboxibencilpenicilina, en un disolvente seleccionado del grupo que consta de n-butanol y metil-isobutil-cetona, 10 conteniendo dicha disolución desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de agua, con una sal de metal alcalino seleccionada del grupo que consta de (a) una sal de metal alcalino de un ácido orgánico seleccionado del grupo que consta de los ácidos 2-etil 15 hexanoico, caproico, oleico, ascórbico, glicólico, propiónico, acético, succínico, cinnámico, caprílico y cítrico; (b) un hidróxido de metal alcalino, y (c) un metóxido de metal alcalino, en la que el metal alcalino está seleccionado del grupo que consta de sodio y potasio.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplea al menos una relación molar de 2:1 de una sal de metal alcalino del grupo (a) a alfa-carboxibencilpenicilina, y la sal di 25 metálica alcalina cristalina es separada del mismo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 4.10.69.

7 OCT



1, caracterizado por el hecho de que se emplea una relación molar de sal de metal alcalino del grupo (a) a alfa-carboxibencilpenicilina de aproximadamente 1:1, y la sal monometálica alcalina cristalina es separada del mismo.

5 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que la sal de metal alcalino está seleccionada del grupo que consta de una sal de metal alcalino de ácido acético y una sal de metal alcalino de ácido 2-etil hexanoico.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la sal de metal alcalino del ácido 2-etil hexanoico es utilizada en un disolvente seleccionado del grupo que consta de acetona, acetato de etilo, n-butanol e isopropanol.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que una disolución de alfa-carboxibencilpenicilina en n-butanol, que contiene aproximadamente al menos 5 por ciento de alfa-carboxibencilpenicilina en peso y desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 15 por ciento en peso de agua, es tratada con al menos una proporción molar de 2:1 de 2-etil hexanoato de sodio en acetona, y la sal disódica cristalina es separada del mismo.

20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que una disolución de alfa-carboxibencilpenicilina en n-butanol, que contiene al menos aproximadamente 5 por ciento en peso de alfa-carboxibencilpenicilina, y desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 15 por ciento en peso de agua, es tratada con proporciones molares de desde aproximadamente 0,8

30
4.10.69.



a aproximadamente 1,2 de 2-etil hexanoato de sodio en n-butanol, y la sal disódica cristalina es separada del mismo.

5 8.- Un procedimiento para preparar una sal cristalina de metal alcalino de alfa-carboxibencilpenicilina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por someter a extracción una disolución acuosa de alfa-carboxibencilpenicilina que tiene un pH de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5, con un disolvente seleccionado del grupo que consta de n-butanol y metil-isobutil-cetona, secar el extracto así producido hasta un contenido de agua de desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de agua, y después tratar dicho extracto con un 2-etil hexanoato alcalino en el que el metal alcalino está seleccionado del grupo que consta de sodio y potasio.

15 9.- Un procedimiento para preparar una sal cristalina de metal alcalino de alfa-carboxibencilpenicilina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, ca
20 racterizado por (a) ajustar el pH de una disolución acuosa alcalina de alfa-carboxibencilpenicilina a aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5, (b) someter a extracción la disolución ácida así producida con un disolvente orgánico inmiscible con el agua, seleccionado del grupo que consta
25 de n-butanol y metil isobutil cetona, (c) volver a someter a extracción con agua el extracto en disolvente orgánico inmiscible con el agua, a un pH de desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0, (d) ajustar el pH del ex
30 tracto acuoso así producido a un valor de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5, (e) someter a extracción

30
4.10.69.

700



la disolución ácida acuosa así producida con un disolvente orgánico inmiscible con el agua seleccionado del grupo que consta de n-butanol y metil-isobutil-cetona, (f) secar dicho extracto en disolvente orgánico inmiscible con el agua hasta un contenido de agua de desde aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso, (g) tratar dicho extracto seco con un 2-etil hexanoato de metal alcalino, y (h) separar la sal cristalina de metal alcalino.

5

10

10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que la concentración de alfa-carboxibencilpenicilina en la disolución acuosa alcalina es desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso.

15

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico inmiscible con el agua de la operación (b) es metil-isobutil-cetona.

20

12.- Un procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que la contra-extracción con agua es efectuada a un pH de desde aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5.

25

13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico inmiscible con el agua de la operación (e) es n-butanol.

30

14.- Un procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el extracto en n-butanol es secado hasta un contenido de agua de desde aproximadamente 7 por ciento a aproximadamente 15 por ciento

4.10.69.

372265

7 OCT 1969



en peso.

5 15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que el extracto seco en n-butanol es tratado con al menos una proporción dos molar de 2-etil hexanoato de sodio disuelto en un disolvente seleccionado del grupo que consta de acetona, acetato de etilo, n-butanol, e isopropanol.

10 16.- Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que el extracto seco en n-butanol es tratado con una proporción molar de aproximadamente 1:1 de 2-etil hexanoato de sodio disuelto en un disolvente seleccionado del grupo que consta de acetona, acetato de etilo, n-butanol e isopropanol.

15 17.- Un procedimiento según las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizado por el hecho de que se emplea una disolución en n-butanol de 2-etil hexanoato de sodio.

18.- Un procedimiento para fabricar una sal cristalina de metal alcalino de alfa-carboxibencilpenicilina.

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

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 OCT. 1969

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

372265

G.D.S.
4.10.69.