

375658



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES INSOLUBLES DE AMINOBENCILPENICILINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto del presente invento es la preparación de sales, farmacológicamente activas, obtenidas por reacción directa de la alfa-aminobencilpenicilina con algunas bases orgánicas nitrogenadas, de modo que las sales formadas sean prácticamente insolubles en agua.

5.

La alfa-aminobencilpenicilina es una sustancia orgánica que pertenece al grupo de las conocidas terapéuticamente como penicilinas semisintéticas. Se denominan así porque, partiendo del ácido 6-aminopenicilánico obtenido por fermentación e hidrólisis subsiguiente, se han

10.



podido sintetizar un gran número de ellas que exhiben propiedades antimicrobianas superiores a las de la clásica penicilina G.

- De entre todas las penicilinas semisintéticas
5. la alfa-aminobencilpenicilina es la que posee el espectro antibacteriano más extenso, por cuyo motivo hoy en día es también la más ampliamente utilizada en la terapéutica humana. Puede considerarse que su poder antimicrobiano es parecido al de los antibióticos de amplio espectro.
10. Contrariamente al caso de la penicilina G, la alfa-aminobencilpenicilina puede administrarse tanto por vía inyectable como por vía oral. Esto es sabido a que dicha penicilina semisintética es mucho más estable que la penicilina G en medio ácido.
15. Sin embargo, y al igual de lo que ocurre en el caso de la penicilina G, al inyectar intramuscularmente alguna sal soluble en agua de la alfa-aminobencilpenicilina, generalmente sus sales sódica o potásica, se alcanzan niveles terapéuticos en sangre que son de muy corta
20. duración de acción. Este fenómeno puede explicarse admitiendo que, debido a la elevada solubilidad en agua de dichas sales alcalinas, éstas se metabolizan rápidamente dentro del organismo, por cuyo motivo sus concentraciones hemáticas descienden de una manera muy acusada al cabo de
25. pocas horas.

De una forma general y bastante aproximada puede asegurarse que, después de administrar por vía intramuscular a un hombre adulto normal una dosis de 0,5-1g

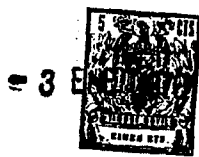


de alfa-aminobencilpenicilinato sódico o potásico, se alcanza una concentración máxima en la sangre al cabo de $2\frac{1}{2}$ horas. Dicha concentración desciende a niveles subterapéuticos al cabo de 5-7 horas.

5. De los datos expuestos anteriormente se desprende que, con la administración intramuscular de una sola inyección diaria de alfa-aminobencilpenicilinato sódico o potásico, no se consiguen alcanzar durante las 24 horas del día los niveles terapéuticos necesarios para combatir una infección causada por un germen sensible a dicho antibiótico.

10. Una manera de corregir el defecto anterior será la administración de algún producto derivado de la alfa-aminobencilpenicilina que, sin perder ninguna de sus propiedades farmacológicas fundamentales, no dé desde el mismo momento de la inyección unos niveles en sangre tan elevados y fugaces, sino otros más pequeños, pero terapéuticamente activos, y duraderos.

15. Esto se ha conseguido, tal como se detalla y reivindica en la presente patente, obteniendo varias sales de la alfa-aminobencilpenicilina completamente insolubles en agua, de modo que, al inyectar una fina suspensión de las mismas por vía intramuscular, se consigue obtener un "depósito" insoluble alrededor del sitio en el que se ha aplicado la inyección. Este "depósito" se va disolviendo lenta y paulatinamente, alcanzándose al cabo de pocas horas (2-3) niveles hemáticos terapéuticamente activos, niveles que permanecen dentro de los límites de



los límites de actividad por espacio de, por lo menos, 24 horas. De este modo se consigue que, con una sola inyección intramuscular diaria de estos nuevos derivados insolubles de la alfa-aminobencilpenicilina, se alcanzan niveles hemáticos de dicho antibiótico lo suficientemente elevados como para combatir a todos los gérmenes frente a los que se muestra activo.

Este hecho tiene una importancia capital para el paciente, a saber: En primer lugar significa una gran comodidad para él, al no tener que "pincharse" 3 o 4 veces al día. En segundo lugar, también supone una economía considerable.

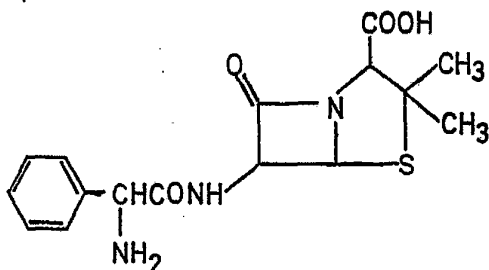
En la práctica, para conseguir los mejores resultados, se inyecta una mezcla de la sal sódica o potásica de la alfa-aminobencilpenicilina con una cantidad calculada del derivado insoluble de la misma. Operando de esta manera se consigue que la sal soluble pase rápidamente al torrente circulatorio en el que, al cabo de 1/2-2 horas, se alcanza el máximo de concentración. Entonces, cuando ésta empieza a descender paulativamente por metabolizarse la sal soluble, llega un nuevo aporte de sustancia activa que es cedida lentamente por el derivado insoluble de la alfa-aminobencilpenicilina. Con esto se consigue que los niveles hemáticos terapéuticos se alcancen más pronto, y, al partir de una cota de concentración más elevada, los niveles terapéuticos suministrados únicamente por el derivado insoluble sean aún más duraderos.

Resumiendo todo lo anteriormente expuesto, se

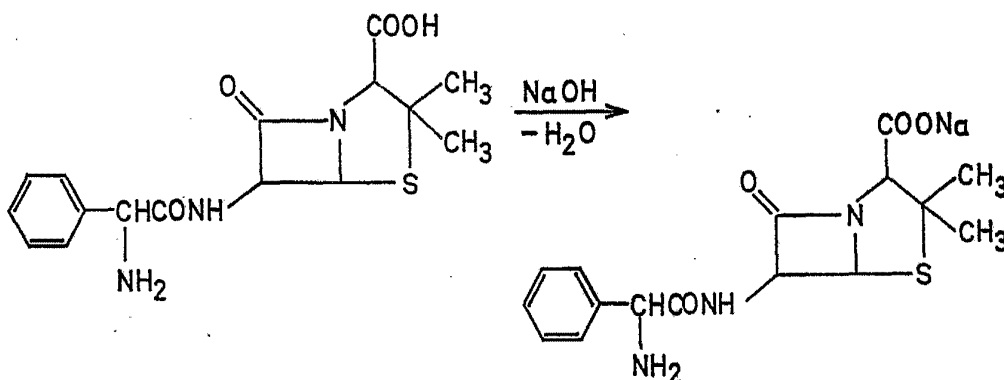


puede argumentar que un nuevo derivado de la alfa-amino-bencilpenicilina ha de reunir los siguientes requisitos para poder administrarse intramuscularmente una sola vez al día:

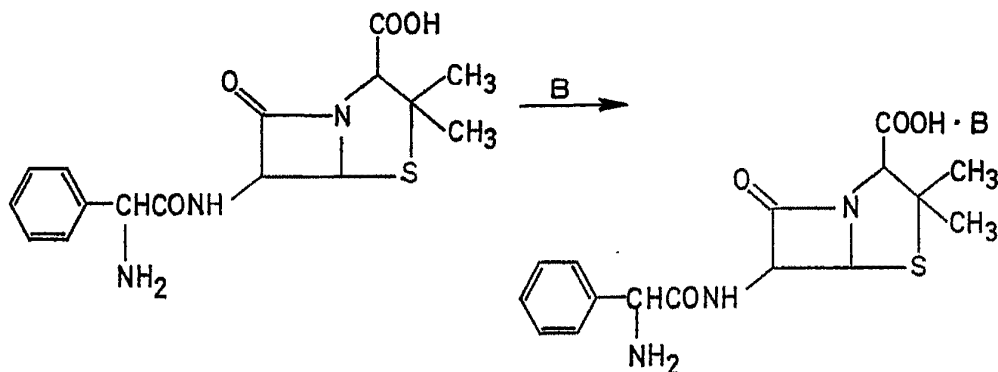
5. a) Ha de ser un derivado muy insoluble en agua, para que su efecto sea largo.
- b) Ha de tener baja toxicidad.
- c) No ha de tener propiedades irritantes al inyectarlo.
10. d) Ha de ser completamente estable en medio acuoso, ya que éste es el medio de administración preferido.
- e) Ha de ser relativamente barato y fácil de fabricar a escala industrial.
15. Estos cinco requisitos los cumplen las sales insolubles en agua de alfa-aminobencilpenicilina que se reivindican en la presente memoria, por cuyo motivo dichos derivados son muy útiles para su empleo en terapéutica humana.
20. La alfa-aminobencilpenicilina, y al igual que todas las demás penicilinas, es una sustancia orgánica de naturaleza acídica, ya que deriva del ácido 6-aminopenicilánico. Además, por tener un grupo amino (el unido al grupo bencilo) es un producto con carácter básico. Como
25. consecuencia de ello, puede considerarse que la alfa-aminobencilpenicilina es un aminoácido de carácter anfótero, cuya fórmula química semidesarrollada es:



5. La alfa-aminobencilpenicilina al reaccionar con sustancias de carácter básico forma la correspondiente sal. Así, por ejemplo, la sal sódica se obtendrá al hacer reaccionar cantidades equimoleculares de alfa-aminobencilpenicilina con hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, y otro derivado sodado de naturaleza básica, tal como se indica en la siguiente reacción:



10. De la misma manera a la precedente, las sales orgánicas insolubles de la alfa-aminobencilpenicilina que se reivindican en el presente invento, se obtienen haciendo reaccionar cantidades equimoleculares de alfa-aminobencilpenicilina con la base orgánica B, insoluble en agua, que se haya elegido y tal como muestra la siguiente reacción:



En este punto hay que aclarar que dicha reacción, dada la insolubilidad en agua de los dos productos reaccionantes de partida, se realiza en un disolvente

5. orgánico adecuado en el que, como mínimo, sea muy soluble uno de los dos productos reaccionantes. Después de que se ha completado la reacción, se evapora al vacío y hasta sequedad dicho disolvente, quedando la sal formada la cual, después de molturada y tamizada hasta un tamaño del grano
10. comprendido entre 1-5 micras y esterilizada en frío, es apta para la formulación de suspensiones acuosas que se han de inyectar por vía intramuscular.

El método anterior, a pesar de que permite obtener las sales insolubles con unos rendimientos prácticamente

15. cuantitativos, presenta el inconveniente de la manipulación ulterior a que ha de someterse el producto sintetizado para obtenerlo de un grosor adecuado. En efecto, durante el proceso de evaporación del disolvente orgánico, la sal que se va separando lo hace de forma que se va aglomerando y forma un precipitado grueso y consistente. Luego,
- 20.



este precipitado hay que molturarlo y tamizarlo hasta un tamaño de 1 - 5 micras, para que sea apto para formar suspensiones estables y fácilmente inyectables. Es durante este proceso de molturación y tamizado cuando se pueden

5. alterar las propiedades esenciales del precipitado obtenido y, lo que es aún más importante, el citado precipitado puede contaminarse con algún germen patógeno que luego haga más difícil el proceso de esterilización.

Por los motivos expuestos en el párrafo precedente, se ha elegido una pequeña variante del método anterior que, sin alterar en absoluto el espíritu de las reivindicaciones de la presente memoria, permite la obtención de unos productos finales de reacción en los que se ha conseguido tal uniformidad en el tamaño de la sal precipitada que se hace innecesario el proceso de molturación posterior.

10.

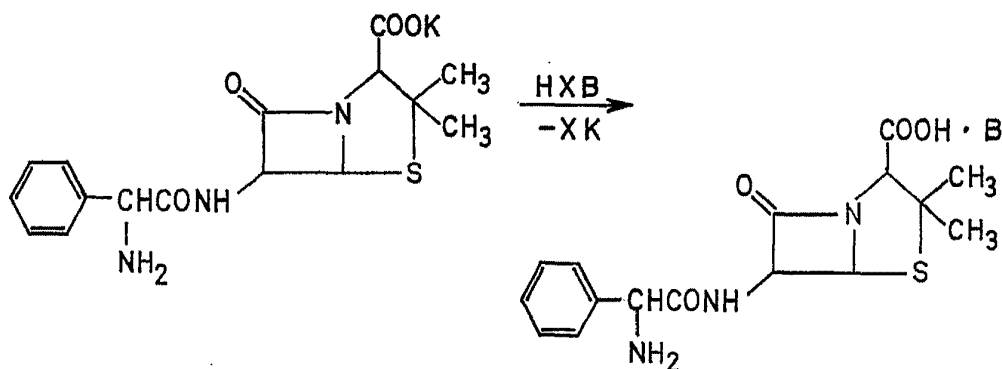
15.

En efecto, para no tener que verificar la evaporación al vacío del disolvente orgánico utilizado, en la variante antes mencionada se hace uso del agua como medio en el que se verifica la reacción. Esto presupone que, en lugar de partir de la alfa-aminobencilpenicilina y dada su insolubilidad en agua, se utilizan sus sales sódica o potásica, las cuales son completamente solubles en agua. Además, para captar estos cationes, tampoco puede usarse la base orgánica B insoluble en agua y, por consiguiente,

20.

25.

también ha de partirse de una sal HXB de dicha base orgánica que sea muy hidrosoluble, tal como se detalla en la reacción siguiente:



Operando en estas condiciones se trabaja en un medio homogéneo, ya que los dos productos de partida son completamente solubles en agua, verificándose una reacción de doble descomposición. La sal insoluble de alfa-aminobencilpenicilina formada va precipitando del medio reaccionante y, controlando cuidadosamente varios parámetros, tales como la velocidad de agitación, la velocidad de adición de uno de los reactivos, la temperatura, la concentración, etc., se consigue que el tamaño de dicho precipitado sea muy pequeño y prácticamente uniforme.

Aún se logra que el grosor del precipitado sea de un tamaño más uniforme si la precipitación de las sales insolubles de la alfa-aminobencilpenicilina se realiza en presencia de pequeñas cantidades de sustancias que tengan la capacidad de formar soluciones coloidales estables (geles). De este modo se consigue modificar el proceso de cristalización de dichas sales insolubles de la alfa-aminobencilpenicilina, y permite la obtención de cristales más uniformes y reducir la velocidad de absorción después de la inyección. Para obtener un producto de estas caracterís-



- ticas, la coprecipitación antes mencionada se realiza en presencia de pequeñas cantidades de una goma vegetal, farmacéuticamente aceptable, que forma geles al disolverla en agua, por ejemplo, se pueden utilizar indistintamente
5. las siguientes sustancias: carboximetilcelulosa, pectina, agar-agar, goma de acacia, goma tragacanto, etc. Este es un proceso similar al empleado en la industria fotográfica para aumentar la sensibilidad de las películas, en el que se reduce el tamaño del grano de los haluros de plata
10. empleados. La precipitación de dichos haluros se realiza en presencia de sustancias de consistencia gelatinosa que, aún estando presentes en muy poca cantidad, modifican apreciablemente el proceso de cristalización y permiten obtener precipitados de haluros de plata cuyos granos tienen un diámetro de fracciones de micra.
- 15.

- Hecha la exposición del procedimiento para la obtención de sales insolubles en agua de la alfa-aminobencilpenicilina, obtenidas por reacción directa de dicha sustancia con bases orgánicas nitrogenadas, farmacéuticamente aceptables, o por reacción indirecta de coprecipitación entre una sal hidrosoluble de la alfa-aminobencilpenicilina con otra sal, también soluble en agua, de una base orgánica nitrogenada insoluble y farmacéuticamente aceptable, y enumeradas las principales ventajas farmacológicas de las sales insolubles obtenidas, se pasará a exponer la parte experimental de la misma, tal como se detalla minuciosamente en los ejemplos que siguen a continuación, los cuales sirven solamente para ilustrar el al-
- 20.
- 25.



cance de la invención, pero que no presuponen ninguna limitación a ella.

EJEMPLO 1.

ALFA-AMINO-BENCILPENICILINATO DE PROCAINA.

5. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 2 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante y un embudo de decantación, se colocaron 350 g (1 mol) de alfa-aminobencilpenicilina anhidra y 900 ml de cloroformo, previamente secado sobre cloruro cálcico granular.

15. Se inició la agitación y, una vez llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear lentamente 237 g (1 mol) de procaina base disuelta en 600 ml de cloroformo anhidro. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera inalterada.

20. Una vez finalizado el goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, todo el producto de la reacción se transfirió a un matraz esmerilado de una sola boca, en forma de pera y de 2 litros de capacidad, y se adaptó a un rotavapor, tipo Büchi, para eliminar todo el cloroformo al vacío con ayuda de una trompa de agua. Durante toda la evaporación del disolvente se procuró que la temperatura del baño calefactor no sobrepasase nunca los 30°C.

25. Cuando el contenido del matraz estuvo práctica-



mente libre de cloroformo, se adaptó dicho matraz a una bomba de vacío y se continuó el secado por espacio de 7 horas, a la temperatura ambiente y aplicando un vacío de 1 mm de mercurio.

5. Se obtuvieron 585 g de alfa-aminobencilpenicilinato de procaina el cual, después de molturado en un molino micronizador, tamizado y esterilizado en frío en una estufa de óxido de etileno, fue apto para la obtención de suspensiones que se pudieron inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).
- 10.

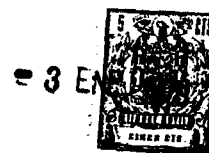
El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de procaina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

15. Para la perfecta conservación de esta sal de procaina se almacenó en recipientes herméticos, de color topacio oscuro, y se mantuvo a una temperatura ambiente inferior a 20°C. Además, también es conveniente introducir un pequeño vaso de precipitados conteniendo sílica gel cada vez que se destapa el recipiente hermético que la contiene.
- 20.

EJEMPLO 2.

ALFA-AMINO-BENCILPENICILINATO DE BENETAMINA.

25. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 2 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante, y un embudo de decantación, se colocaron 350 g (1 mol) de alfa-aminobencilpenicilina anhidra y 900 ml de acetato de etilo, previamente secado sobre clo-



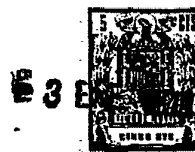
ruro cálcico granular.

5. Se inició la agitación y, una vez llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear lentamente 212 g (1 mol) de benetamina base disuelta en 600 ml de acetato de etilo anhidro. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera inalterada.

10. Una vez finalizado el goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, todo el producto de la reacción se transfirió a un matraz esmerilado de una sola boca, en forma de pera y de 2 litros de capacidad, y se adaptó a un rotavapor, tipo Büchi, para eliminar todo el acetato de etilo al vacío, con ayuda de una trompa de agua. Durante toda la evaporación del disolvente
15. se procuró que la temperatura del baño calefactor no sobrepasase nunca los 30°C.

20. Cuando el contenido del matraz estuvo prácticamente libre de acetato de etilo, se adaptó dicho matraz a una bomba de vacío y se continuó el secado por espacio de 7 horas, a la temperatura ambiente y aplicando un vacío de 1 mm de mercurio.

25. Se obtuvieron 560 g de alfa-aminobencilpenicilinato de benetamina el cual, después de molturado en un molino micronizador, tamizado y esterilizado en frío en una estufa de óxido de etileno, fue apto para la obtención de suspensiones que se pudieron inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).



El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de benetamina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

- Para la perfecta conservación de esta sal de benetamina se almacenó en recipientes herméticos, de color topacio oscuro, y se mantuvo a una temperatura ambiente inferior a 20°C. Además, también es conveniente introducir un pequeño vaso de precipitados conteniendo sílica gel cada vez que se destape el recipiente hermético que la contiene.

EJEMPLO 3.

ALFA-AMINOBENCILPENICILINATO DE BENZATINA.

- En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 2 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante, y un embudo de decantación, se colocaron 350 g (1 mol) de alfa-aminobencilpenicilina anhidra y 900 ml de cloroformo, previamente secado sobre cloruro cálcico granular.

- Se inició la agitación y, una vez llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear lentamente 120 g ($\frac{1}{2}$ mol) de benzatina base disuelta en 600 ml de cloroformo anhidro. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera inalterada.

Una vez finalizado el goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, todo el pro-



ducto de la reacción se transfirió a un matraz esmerilado de una sola boca, en forma de pera y de 2 litros de capacidad, y se adaptó a un rotavapor, tipo Büchi, para eliminar todo el cloroformo al vacío, con ayuda de una trompa de agua. Durante toda la evaporación del disolvente se procuró que la temperatura del baño calefactor no sobrepasase nunca los 30°C.

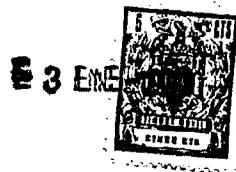
5. Cuando el contenido de matraz estuvo prácticamente libre de cloroformo, se adaptó dicho matraz a una bomba de vacío y se continuó el secado por espacio de 7 horas, a la temperatura ambiente y aplicando un vacío de 1 mm de mercurio.

10. Se obtuvieron 470 g de alfa-aminobencilpenicilinato de benzatina el cual, después de molturado en un molino micronizador, tamizado y esterilizado en frío en una estufa de óxido de etileno, fue apto para la obtención de suspensiones que se pudieron inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).

15. El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de benzatina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

20. Para la perfecta conservación de esta sal de benzatina se almacenó en recipientes herméticos, de color topacio oscuro, y se mantuvo a una temperatura ambiente inferior a 20°C. Además, también es conveniente introducir un pequeño vaso de precipitados conteniendo sílica gel cada vez que se destape el recipiente hermético que la contiene.

25.



EJEMPLO 4.

ALFA-AMINO BENICILPENICILINATO DE PIRIDOXINA.

5. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 5 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente y variable a voluntad, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante y un embudo de decantación, se colocaron 373 g (1 mol de alfa-aminobencilpenicilinato sódico y 2.000 ml de agua destilada.

10. Se inició la agitación y, una vez completamente disuelta dicha sal sódica y llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con la ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear muy lentamente 206 g (1 mol) de hidrocloreuro de piridoxina disuelto en 1.000 ml de agua destilada. Durante toda la adición se
15. procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera estacionada alrededor de 20-25°C.

Una vez finalizado el lento goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, el precipitado blanco obtenido se filtró a través de un Büchner
20. fritado (poro del número 3) y se lavó cuidadosamente con agua destilada. Se prensó y escurrió bien hasta que no goteo más agua de lavado. A continuación, toda la masa cristalina obtenida se transfirió cuantitativamente a una bandeja de tamaño adecuado y el conjunto se introdujo en una
25. estufa de vacío que contenía ácido sulfúrico concentrado como agente desecante. Se aplicó un vacío de 1 mm de mercurio por espacio de 7 horas.

Cuando el precipitado estuvo completamente seco



se tamizó suavemente a través de un tamiz muy fino, y sólo para romper los conglomerados cristalinos formados durante el lavado y prensado de dicho precipitado.

5. Se obtuvieron 510 g de alfa-aminobencilpenicilinato de piridoxina el cual, después de esterilizado en frío, fue apto para la preparación de suspensiones que se pudieron inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).

10. El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de piridoxina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

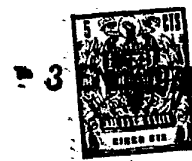
15. Para la perfecta conservación de esta sal de piridoxina se almacenó en recipientes herméticos, de color topacio oscuro, y se mantuvo a una temperatura ambiente inferior a 20°C.

EJEMPLO 5.

ALFA-AMINOBENCILPENICILINATO DE LIDOCAINA.

20. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 5 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente y variable a voluntad, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante y un embudo de decantación, se colocaron 390 g (1 mol de alfa-aminobencilpenicilinato potásico y 2.000 ml de agua destilada.

25. Se inició la agitación y, una vez completamente disuelta dicha sal potásica y llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear muy lentamente 316 g (1 mol) de hidrobromuro de lidocaina disuelto en



1.000 ml de agua destilada. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera estacionada alrededor de 20°C.

5. Una vez finalizado el lento goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, el precipitado blanco obtenido se filtró a través de un Büchner fritado (poro del número 3) y se lavó cuidadosamente con agua destilada. Se prensó y escurrió bien hasta que no goteó más agua de lavado. A continuación, toda la masa cristalina obtenida se transfirió cuantitativamente a una bandeja de tamaño adecuado y el conjunto se introdujo en una estufa de vacío que contenía ácido sulfúrico concentrado como agente desecante. Se aplicó un vacío de 1 mm de mercurio por espacio de unas 7 horas.

10. Cuando el precipitado estuvo completamente seco se tamizó a través de un tamiz muy fino, para romper suavemente los conglomerados cristalinos formados durante el lavado y prensado de dicho precipitado.

15. Se obtuvieron 580 g de alfa-aminobencilpenicilinato de lidocaina el cual, una vez esterilizado en frío, fue apto para la formulación de suspensiones que se pudieron inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).

20. El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de lidocaina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

25. Para la perfecta conservación de esta sal de lidocaina se almacenó en recipientes herméticos, de color to-



pacio oscuro, y se mantuvo a una temperatura ambiente no superior a 20°C.

EJEMPLO 6.

ALFA-AMINOBENCILPENICILINATO DE DIBENCILETILENDIAMINA .

5. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 5 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente y variable a voluntad, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante y un embudo de decantación, se colocaron 210 g (1 mol) de ácido cítrico monohidratado purísimo y 2.000 ml de agua destilada.

10. Se inició la agitación y, una vez completamente disuelto dicho ácido y llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a gotear muy lentamente 120 g (1/2 mol) de N,N'-dibenciletildiamina purísima. Cuando terminó la adición de esta sustancia se continuó la agitación mecánica por espacio de media hora.

15. A continuación, y desde el mismo embudo de decantación utilizado en la adición anterior, se empezó a gotear muy lentamente 373 g (1 mol) de alfa-aminobencilpenicilinato sódico disuelto en 1.000 ml de agua destilada. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera estacionada alrededor de 20°C.

20. Una vez finalizado el lento goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, el precipitado blanco obtenido se filtró a través de un Büchner fritado (poro del número 3) y se lavó cuidadosamente



5. con agua destilada. Se prensó y escurrió bien hasta que no goteó más agua de lavado. A continuación, toda la masa cristalina obtenida se transfirió cuantitativamente a una bandeja del tamaño adecuado y el conjunto se introdujo en una estufa de vacío que contenía ácido sulfúrico concentrado como agente desecante. Se aplicó un vacío de 1 mm de mercurio por espacio de unas 7 horas.

10. Cuando el precipitado estuvo completamente seco se tamizó a través de un tamiz muy fino, para romper los conglomerados cristalinos formados durante el lavado y prensado de dicho precipitado.

15. Se obtuvieron 460 g de alfa-aminobencilpenicilinato de dibenciletildiamina el cual, una vez esterilizado en frío, fue apto para la formulación de suspensiones que se pudieran inyectar a través de una aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).

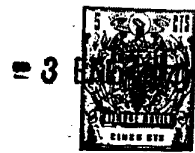
20. El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de dibenciletildiamina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

EJEMPLO 7

ALFA-AMINO-BENCILPENICILINATO DE DIBENCILAMINA.

25. En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 5 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente y variable a voluntad, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante y un embudo de decantación, se colocaron 235 g (1 mol) de hidrocloreuro de dibencilamina y 2.000 ml de agua destilada.

Se inició la agitación y, una vez completamente

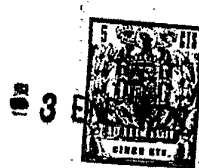


5. disuelto dicho hidrocloreuro y llevada la temperatura del contenido del matraz hasta alrededor de 20°C con ayuda de un baño de agua fría, se empezó a adicionar en pequeñas cantidades y a intervalos de tiempo regulares, 10 g de carboximetilcelulosa. Cuando terminó la adición de esta sustancia se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora.

10. A continuación, y desde el embudo de decantación, se empezó a gotear muy lentamente 373 g (1 mol) de alfa-aminobencilpenicilinato sódico disuelto en 1.000 ml de agua destilada. Durante toda la adición se procuró que la temperatura de la mezcla reaccionante permaneciera estacionada alrededor de 20°C.

15. Una vez finalizado el lento goteo, se continuó la agitación mecánica por espacio de una hora. Luego, el precipitado blanco obtenido se filtró a través de un Büchner fritado (poro del número 3) y se lavó cuidadosamente con agua destilada. Se prensó y escurrió bien hasta que no goteó más agua de lavado. A continuación, toda la masa cristalina obtenida se transfirió cuantitativamente a una bandeja del tamaño adecuado y el conjunto se introdujo en una estufa de vacío que contenía ácido sulfúrico concentrado como agente desecante. Se aplicó un vacío de 1 mm de mercurio por espacio de unas 7 horas.

20. Cuando el precipitado estuvo completamente seco se tamizó a través de un tamiz muy fino, para romper los conglomerados cristalinos formados durante el lavado y prensado de dicho precipitado.



5. Se obtuvieron 540 g de alfa-aminobencilpenicilinato de dibencilamina el cual, una vez esterilizado en frío, fue apto para la formulación de suspensiones que se pudieron inyectar a través de un aguja hipodérmica del número 16 (calibre europeo).

El análisis químico cuantitativo elemental del alfa-aminobencilpenicilinato de dibencilamina obtenido cumplió los límites de tolerancia convencionales.

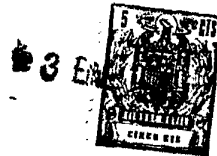
101 El invento puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieran en sus detalles de las indicadas a título de ejemplo, y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las reivindicaciones.
15.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto della presente patente de invención:

20. 1. Procedimiento para la obtención de sales insolubles de aminobencilpenicilina, que se caracteriza, esencialmente, por partir de dicho derivado penicilínico y hacerlo reaccionar con una base orgánica nitrogenada, farmacológicamente aceptable y muy insoluble en agua, verificándose la reacción en un disolvente orgánico.



2. Procedimiento para la obtención de sales insolubles de aminobencilpenicilina, según la reivindicación 1, que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar una sal alcalina hidrosoluble de dicha aminobencilpenicilina, con la sal, también hidrosoluble, de una base orgánica nitrogenada, farmacológicamente aceptable, verificándose la reacción de precipitación en el seno de agua, empleada como disolvente de los dos productos de partida.

5. 3. Procedimiento para la obtención de sales insolubles de aminobencilpenicilina, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza esencialmente por el hecho de verificar la precipitación en presencia de sustancias coloidales, de manera que se obtiene un precipitado de tamaño mucho más reducido y uniforme.

10. 4. Procedimiento para la obtención de sales insolubles de aminobencilpenicilina.

15. La presente memoria descriptiva consta de veintitres hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 3 de enero de 1970

LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S.A.

p. a.

I. PONTI

P.P.