

21 NOV



585782

385782

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>C07</u> A 61
SUBCLASE <u>D</u> <u>F</u> K

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

G E M A, S. A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en Barcelona, calle Balmes, núm. 348,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE
ALFA-AMINO BENICILPENICILINA"

=====

Inventor: D. Alberto Palomo Coll



27 NOV.

385782MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de sales de alfa-aminobencilpenicilina, producto destinado a aplicaciones farmacéuticas. - - - - -

5. Es conocido que la ampicilina (D(-)alfa-aminobencilpenicilina), importante antibiótico de la familia de las penicilinas, de uso en medicina humana y animal, ha sido preparado en forma de sal sódica, resultando un compuesto hidro-soluble útil para ser empleado en la obtención de jarabes o de inyectables. Dicha sal sódica de la ampicilina ofrece serias e importantes dificultades debidas a su reconocida inestabilidad, acelerando su descomposición por la presencia de la humedad que absorbe fácilmente del ambiente. - - - - -
- 10.

15. El citado inconveniente se pone en evidencia al exigir medidas enérgicas para la preparación, tal como la liofilización de soluciones diluidas, debido a que operando con soluciones superiores al 15% en sal sódica, aumenta la descomposición, tanto más cuanto mayor es la concentración del antibiótico en agua. Por ello es importante también promover la liofilización de la sal hasta un grado exhaustivo para no dejar humedad, la cual disminuye el tiempo de conservación.-
- 20.

La superación del referido problema con técnicas delicadas de liofilización, afectan al costo, encareciendo así el producto elaborado, el cual también adolece del defecto de ser

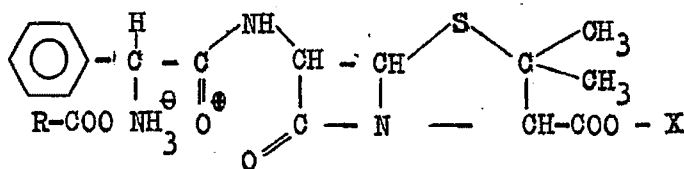
385782

21 NOV



5. amargo, como las ampicilinas ácidas en las formas anhidra y trihidratada, empleadas principalmente estas últimas para la preparación de jarabes, en el momento antes de su uso, y debido fundamentalmente a que la ampicilina sódica, una vez liofilizada, no admite tratamientos posteriores, sin peligro de descomposición, siendo por ello restringida su utilización a los viales para inyección. - - - - -

10. El objeto de la presente invención se relaciona con la preparación de nuevas sales de ampicilina, las cuales no poseen los anteriores inconvenientes y cohservan la actividad biológica característica del antibiótico. Corresponden dichas sustancias a compuestos que en agua se dispersan con estructuras de la fórmula general



15. en la que X puede significar sodio, potasio o una amina, representativas de los numerosos cationes y bases orgánicas que pueden ser integrados en la molécula; R supone la cadena hidrocarbonada de un ácido, tal como la de los ácidos grasos, con o sin sustituyentes en alguno de sus carbonos. Estos sustituyentes por ejemplo, pueden ser núcleos aromáticos,

20. heterocíclicos, hidroxilos, halógenos, una cadena alifática y un grupo carboxilo, de forma que el valor del pK_a del ácido sea superior al pK_a del carboxilo de la ampicilina.-

El nuevo procedimiento objeto de la invención, se caracteriza por el hecho de combinar una sal de un ácido carboxi-

385782

21 NOV.



- lico graso de pK_a mayor que el del carboxilo de la ampici-
lina, con D(-)alfa-aminobencilpenicilina anhidra, en un me-
dio orgánico libre de humedad y a temperaturas moderadas
comprendidas entre 10 y 25°C. El tiempo de operación, rela-
tivamente breve, depende de que la transformación ocurra en
5. fase homogénea respecto a la sal del ácido graso y del pK_a
de dicho ácido. El producto formado se aísla sencillamente
mediante una simple filtración, lavado con un solvente orgá-
nico y secado. - - - - -
10. Es razonable suponer que las citadas sales también se
pueden obtener si una solución acuosa de ampicilina sódica
es agitada con un ácido graso y a continuación liofilizar,
no obstante y precisamente, la transformación es difícil e
incompleta, interesando además evitar el encarecimiento que
15. esta técnica ocasiona, por el incremento del costo que se
produce al ser mucho menor la capacidad de producción. Sin
embargo, el proceso se puede conducir en mezclas adecuadas
metanol-agua y concentrar a presión reducida, lo que es po-
sible debido a la elevada estabilidad del compuesto forma-
do también en este caso y conocido por todos los técnicos,
20. es la superior economía de una filtración que una destila-
ción, mayormente costosa si es a presión reducida. Otros
procedimientos asequibles a la preparación de estas sales,
se describe a través de unos ejemplos, siendo todos ellos
25. perfectos, por la superior pureza del producto aislado, al
basado en la combinación entre la ampicilina anhidra y la
sal de un ácido graso en un solvente orgánico. - - - - -

La serie de compuestos representados por la fórmula ge-

385782

21 NOV.



- neral anterior, son dispersables en agua; con un ph comprendido entre 7,2 y 7,7 estas soluciones son más estables que las de ampicilina sódica. Por ejemplo, el oleato de alfa-aminobencilpenicilina es un sólido no higroscópico, estable y prácticamente desprovisto del sabor amargo de la ampicilina; se dispersa en agua, dando pH = 7'4 y conservándose a temperatura ambiente sin experimentar alteración. Sus propiedades emulsionantes le hacen valioso para ser utilizado en preparados, junto a otros medicamentos no solubles en agua.-
- 5.
10. Otras sales de interés, también son preparadas con ácidos dicarboxilos, dando lugar a la formación de hemisales de ampicilina sódica o bien disales; en este último caso, la concentración de antibiótico es mayor. Una propiedad importante de estos compuestos de ampicilina y la sal sódica de un ácido graso, es que permiten la obtención fácil de ampicilina sódica estabilizada, siendo suficiente para la preparación, agitar en un solvente adecuado dichas sales, preferentemente el hexanoato con suficiente trietilamina, liberándose la sal sódica de la ampicilina, que se precipita del medio, por ejemplo con n-heptano. Esta ampicilina sódica no presenta el fácil e intenso poder higroscópico que tiene la que resulta por liofilización. - - - - -
- 15.
- 20.
25. El espectro IR de estas sales, diferencia claramente a estas sustancias, caracterizándose los compuestos de sales de ácido graso, por ejemplo el oleato de ampicilina sódica, por sus registros en las regiones $3000-2800\text{ cm}^{-1}$ y $1700-1500\text{ cm}^{-1}$, fundamentalmente diferentes al de la ampicilina y su sal sódica que no revelan estas frecuencias. - - - - -

385782

21 NO



- Otros objetos y características de la invención se irán dando a conocer a través de los ejemplos que siguen los cuales, dado su fin primordialmente ilustrativo, deberán ser interpretados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la amplitud de la protección legal que se solicita.
- 5.

EJEMPLO I.- Oleato de ampicilina sódica

- A) Se agita una suspensión de 3'5 g de ampicilina anhidra en 40 ml de tolueno, durante 15 minutos, a fin de obtener una suspensión fina. Entre 15 y 20°C se añaden bajo agitación y en 15 minutos, 3'4 g de oleato sódico, manteniéndose la agitación durante 1'5 horas en la masa en reacción, la cual se espesa. Transcurrido el tiempo de reacción, se procede a filtrar, se lava con abundante tolueno y finalmente con acetona. Se seca a vacío, obteniéndose 6'5 g de producto. La sal es soluble en agua $ph = 7'2$, y en metanol. - - - - -
- 10.
- 15.

- B) Se disuelven 3'4 de oleato sódico en 40 ml de metanol y a una temperatura de 15°C se añaden 3'5 g de ampicilina, obteniéndose una solución. Se destila a vacío y precipita con acetona, obteniéndose 6'4 g de oleato de ampicilina sódica. El metanol puede contener agua y por tanto la ampicilina no es necesario que sustancialmente sea anhidra. - - -
- 20.

- C) Se disuelven 3'7 g de ampicilina sódica en 40 ml de metanol y a una temperatura de -10°C se añaden 5 g de ácido oleico, se destila a vacío y precipita con acetona, se filtra y lava con acetona, obteniendo 6'3 g de oleato de ampicilina sódica. Utilizando ácido sebácico, resulta el hemi-sebazato de ampicilina sódica. - - - - -
- 25.

385782



EJEMPLO II.- 2-etil-hexanoato de ampicilina sódica

5. Se mezcla 27 ml de 2-etilhexanoato sódico al 45% en butanol, con 40 ml de acetyl acetato de etilo, se añaden 3'5 g de ampicilina anhidra y agita entre 15 y 20°C; transcurrida media hora, y estando todo disuelto, se mantiene bajo agitación en un total de 45 minutos. Se concentra y añade sobre 1 litro de n-heptano, se deja en reposo un día, se decanta y filtra, lavando con n-heptano obteniéndose 4'7 g de producto soluble en metanol, soluble en agua ph = 7'2.
10. Operando con sal sódica del ácido monanoico, resulta el monanoato de ampicilina sódica. Se ha obtenido dicho producto también con las técnicas anteriormente descritas. - -

EJEMPLO III.- Estearato de ampicilina sódica

15. Una suspensión de 3'5 g de ampicilina sódica anhidra en 75 ml de tolueno, es agitada durante 15 segundos y añade, bajo agitación a una temperatura de 15 a 20°C, 3'4 g de estearato sódico, durante 15 minutos. Se agita en 1'5 hora, filtra y lava con tolueno y finalmente con acetona, se seca a vacío, obteniéndose 6'4 g de producto soluble en agua
20. ph = 7'3. Operando con palmitato sódico, resulta el palmita de ampicilina sódica, y con pelargonato sódico, el correspondiente pelargonato de ampicilina sódica. Las técnicas anteriormente descritas para el oleato son también aplicables, obteniéndose buenos resultados. - - - - -

25. EJEMPLO IV.- Oleato de ampicilina sódica

A una suspensión de 1'6 g de hidrocioruro del cloruro



- de fenil glicina en 15 ml de tolueno, se añaden a 0°C 3'2 g de oleato sódico; agitando durante 15 minutos, se obtiene oleato del cloruro de ácido de la fenil glicina. Dicha masa se añadió sobre una suspensión formada por 2'1 g de 6 APA,
5. 30 ml de cloruro de metileno, 4 ml de trietil amina y 11 ml de ácido oleico y oleato sódico, a una temperatura de menos 20°C; se deja bajo agitación durante una hora y media, dejando subir en media hora a 0°C. Se diluye con suficiente cantidad de cloruro de metileno y filtra el antibiótico que se
10. purifica por disolución en metanol; se filtra y evapora a presión reducida. - - - - -

EJEMPLO V.- Ampicilina sódica anhidra

- A una solución de 13 ml de 2-etil-hexanoato sódico al 45% en metilsobutilcetona, se vierten 40 ml de acetona y 7 g de ampicilina anhidra; se agita durante 2'5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra a presión reducida a temperatura ambiente, se añaden 150 ml
15. de n-heptano y se deja toda una noche en reposo. El precipitado se filtra, se lava con n-heptano y seca, resultando
20. 6 g. Una solución al 1% en agua, proporciona un pH = 6'7.

EJEMPLO VI.- Ampicilina sódica anhidra

- A 15 ml de 2-etil-hexanoato sódico al 45% en metilsobutilcetona, se añade en el transcurso de 2 horas, 7 g de ampicilina anhidra. Se continúa agitando 1'5 hora y se añade
25. trietilamina al principio de la agitación. Seguidamente se vierten 150 ml de n-heptano, se filtra y lava con n-heptano, secando finalmente, con lo que resultan 6'6 g por reposo

385782

21 NOV.



de los líquidos madres se aislan 0'8 g más. - - - - -

Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen. - - - - -

5.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

10.

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

1.- procedimiento de preparación de sales alfa-amino-bencilpenicilina, caracterizado por el hecho de combinarse una sal de un ácido carboxílico graso con D(-) alfa-amino-bencilpenicilina, en un sobrante inerte y con aislamiento del compuesto formado, el cual se compone de la sal del ácido carboxílico y por la molécula de alfa-aminobencilpenicilina. - - - - -

15.

2.- procedimiento de preparación de sales de alfa-amino-bencilpenicilina, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el tratamiento de la combinación del 2-etilhexanoato sódico y alfa-aminobencilpenicilina, es un medio orgánico y con un agente de precipitación tal como el n-heptano, proporciona la sal sódica de la empicilina anhidra. - - - - -

20.

25.

385782

21



3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ALFA-AMINO-BENCILPENICILINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5.

MADRID, 21 NOV. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL

ns