

387891



387891

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE 607 AGI
SUBCLASE C K

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

a favor de Don Luis de AHUMADA GENER, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Avenida Infanta Carlota, 9, por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN PRODUCTO ANTIMICROBIANO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de sales insolubles del ácido D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil -7-oxo-4-tio-1-azobicyclo[3,2,0]heptano -2-carboxílico, n(H<sub>2</sub>O), obteniendo como producto intermedio en solución una sal soluble de dicho ácido.

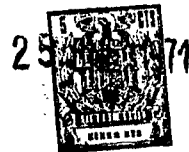
5.

La invención tiene por objeto, el procedimiento para la obtención de la sal insoluble formada.

Tanto la sal insoluble como la soluble son compuestos de gran interés terapéutico por poseer un amplio espectro de actividad antimicrobiana y una muy baja toxicidad.

10.

387891



idad. Ambos son útiles en medicina humana, pudiéndose utilizar por vía inyectable y oral.

De acuerdo con el procedimiento objeto de la invención, el ácido insoluble se suspende en un disolvente

5. acuoso ayundándose de una enérgica agitación, se añade luego un aminoácido que forma con el ácido una sal soluble, manteniéndose el pH inferior a 9 con lo que se evita al máximo la destrucción del anillo de  $\beta$ -lactama. A la solución formada se añade una sal de amina en estado
10. sólido o disuelta en agua, precipitando de la solución la sal formada por el ácido y la amina.

Finalmente se filtra el precipitado y se seca.

- Durante todo el proceso debe mantenerse una temperatura relativamente baja para evitar la destrucción total o parcial del anillo  $\beta$ -lactámico.
- 15.

- Es aconsejable cuando se pretende utilizar la sal insoluble para administración intramuscular añadir a todas las soluciones acuosas utilizadas (para efectuar la reacción o para lavar el precipitado.) una pequeña
20. cantidad de una substancia tensioactiva. De esta forma el precipitado obtenido presenta una vez seco las características físicas necesarias para ser inyectado en forma de suspensión.

- Si una vez disuelto el ácido por adición del aminoácido se evapora el disolvente se obtiene una sal soluble en agua también utilizable en terapéutica.
- 25.

A continuación se detallan unos ejemplos que, sin carácter limitativo alguno, ilustran el objeto de la

387891 25



invención.

EJEMPLO 1

5. a) Se pesan 403 g (1 mol) del ácido D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azobicyclo [3,3,0] heptano-2-carboxílico.  $3H_2O$  o la cantidad equivalente de ácido teniendo en cuenta el número de moléculas de agua de cristalización.

b) Se pesan 174,2 g (1 mol) de Arginina base.

10. c) Se preparan 2 litros de una solución acuosa de Tween 80 al 0,2%, en un recipiente provisto de un agitador y en el que sea posible mantener la temperatura de la reacción inferior a  $15^{\circ}C$ .

15. Se añade a esta solución el producto a) de forma que quede bien disperso. Y a continuación se adiciona el producto b). La agitación que tiene lugar desde el principio del proceso se continua hasta la disolución total del ácido.

20. Se controla el pH que debe de quedar comprendido entre  $8,4 \pm 0,4$ . Caso de que no se obtuviera dicho pH se añade ácido o arginina base según que el pH obtenido sea superior o inferior al intervalo indicado.

Durante todo el proceso la temperatura se mantiene a unos  $8^{\circ}C$ .

25. d) La solución c) se filtra a través de un filtro esterilizante y la solución ya estéril se conserva en zona estéril en un recipiente provisto de agitador, a temperatura inferior a los  $10^{\circ}C$ .

e) 180,6 g de diacetato de N,N'-dibenciletilendiamina an-

387891<sup>25</sup>



teriormente pesados y esterilizados se adicionan rápidamente a la solución sometida a enérgica agitación, que se mantiene durante 15 minutos. Se deja reposar la suspensión formada otros 15 minutos. Finalmente se resuspende el producto sólido y se filtra.

5.

El precipitado se lava con dos fracciones de 1 litro de una solución acuosa de Tween 80 al 0,2% (Solución esterilizada anteriormente por filtración).

f) Se seca el producto precipitado utilizando un tiofilizador sin exceder los 20°C. (Puede también secarse por corriente de aire seco sin exceder los 20°C.)

10.

El producto obtenido es la sal: D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azobicyclo [3,2,0] heptano-2-carboxilato de N,N'-dibenciletilendiamina·n(H<sub>2</sub>O).

15.

El rendimiento de la operación es del 95%

El análisis químico del producto obtenido muestra la siguiente composición ponderal.

Ácido anhidro 70,0 ± 2%

Base 24,5 ± 2%

20.

Agua de cristalización 5,5 ± 0,5%

El análisis microbiológico indica una riqueza de 680±20 meg/mg expresada en actividad del ácido anhidro.

EJEMPLO 2.

25.

Se opera como en el ejemplo 1 pero el producto se esteriliza una vez obtenido (esterilización por óxido de etileno).

De esta forma no es necesario esterilizar las soluciones de trabajo ni operar en zona esteril.

387891

25



EJEMPLO 3.

Se opera como en el ejemplo 1 pero las soluciones no contienen la substancia tensioactiva (Tween 80).

5. El producto se microniza hasta el tamaño de partícula deseado una vez obtenido.

EJEMPLO 4.

10. Se opera como en el ejemplo 3 pero una vez disuelto el ácido en agua por adición de la arginina base, la solución se filtra a través de filtro estéril y se liofiliza obteniéndose la sal soluble.

D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azobicyclo [ 3,2,0 ] heptano-2-carboxilato de arginina.n(H<sub>2</sub>O)

EJEMPLO 5.

15. Se opera como en el ejemplo 1 pero utilizando como aminoácido la lisina.

EJEMPLO 6.

Se opera como en el ejemplo 1 utilizando como aminoácido la prolina.

- . -

N O T A

20. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, que consiste esencialmente en hacer

*ref.*



- reaccionar el ácido D-2(amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azobiciclo [3,2,0] heptano-2-carboxílico .n(H<sub>2</sub>O), con aminoácido en un medio acuoso formándose una sal soluble en agua, precipitando de esta
5. solución por adición de una sal de amina (o amina base) la sal del ácido citado y la amina añadida, filtrando y eliminando el disolvente contenido en la sal precipitada y filtrada.
2. Procedimiento para la preparación de un
10. producto antimicrobiano, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el ácido empleado puede ser anhídrido o contener de 1 a 6 moléculas de agua de cristalización.
3. Procedimiento para la preparación de un
15. producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la sal de amina empleada es el diacetato de N,N'-dibenciletilendiamina.
4. Procedimiento para la preparación de un
20. producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el aminoácido empleado es la arginina base.
5. Procedimiento para la preparación de un
- producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el aminoácido empleado es la lisina base.
25. 6. Procedimiento para la preparación de un
- producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el aminoácido empleado es la prolina base.
- Ray*

387891 25



7. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente empleado es agua.
8. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente empleado es agua conteniendo una sustancia tensioactiva.
9. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la sustancia tensioactiva es Tween 80 y se utiliza al 0,2%
10. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el producto obtenido se seca por corriente de aire.
11. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el producto se seca por liofilización.
12. Procedimiento para la preparación de un producto antimicrobiano, según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el producto obtenido se esteriliza por óxido de etileno.
13. Procedimiento de preparación de un producto antimicrobiano.

Todo ello según queda descrito y reivindicado

- 8 387891



en la presente memoria descriptiva que consta de ocho  
hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 25 de enero de 1971

Luis de AHUMADA GENEER

p.l.a.

/ca/