


S/Ref.: Ry/hs/432

N/Ref.: O.G. 27.620.-MY.

Int. Cl. <sup>2</sup> _____	28 S	
-----------------------------	------	---

PATENTE DE INVENCION

**419148**

Int. Cl. <sup>2</sup> <u>C07D/A61M</u>
--

M E M O R I A            D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"METODO PARA PRODUCIR PIVALOILOXIMETIL D(-)- $\alpha$ -AMINOBENCILPENICILINATO CRISTALINO"

-----

Solicitante: La compañía danesa: LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), con domicilio en: DK-2750 BALLERUP (Dinamarca).-

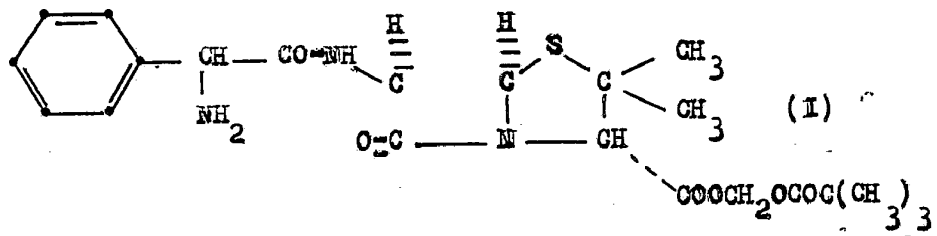
-----

Inventores: Ernst Torndal Binderup,  
Hans Jørgen Petersen, y  
Sven Liisberg, todos ellos daneses.

-----

La presente invención se relaciona con métodos para producir pivaloiloximetil D(-)-α-aminobencilpenicilinato de la fórmula I en una forma nueva y mejorada, es decir la forma cristalina

5



10

Pivaloiloximetil D(-)-α-aminobencilpenicilinato no tiene un gusto amargo, y es solo escasamente soluble en agua, y es estable y fácilmente absorbible.

15

Pivaloiloximetil D(-)-α-aminobencilpenicilinato en su forma libre es una base con el nombre RINN genérico de pivampicilina. Sin embargo, debido a una mala interpretación frecuentemente apreciada en la bibliografía, la expresión pivampicilina ha sido a menudo utilizada para por ejemplo el clomidrato de pivaloiloximetil D(-)-α-aminobencilpenicilinato. Se entenderá expresamente que en la presente descripción la expresión pivampicilina es usada con su correcto significado RINN precedente.

20

Pivampicilina, su preparación y uso se da a conocer en la patente británica No 1.215.812. Pivampicilina en la forma cristalina, sin embargo, no ha sido nunca descrita, y hasta el presente cualquier intento de obtenerla en su forma cristalina ha sido infructuoso, mientras que algunas de sus sales con ácidos son fácilmente cristalizables.

25

Es posible obtener la pivampicilina libre en forma cristalina.

30

La pivampicilina cristalina se caracteriza por su espectro IR (figura 1) y su diseño de difracción de rayos X (figu-



ra 2).

En particular se caracteriza por tener bandas de absorción en su espectro IR a 3360, 3310, 1765-1745 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ , y por tener un punto de fusión de 115-117° C.

5

También se caracteriza por sus solubilidades en los diversos solventes de la Tabla I.

TABLA I

Solubilidades a temperatura ambiente (aproximadamente 25° C.)

Solvente	mg de pivampicilina por ml de solución
agua	0,1
metanol	500 (destrucción)
etanol	40
isopropanol	12
isopropiléter	1
acetonitrilo	450
ciclohexano	0,15
petróleo liviano (p.eb. 60-80°C)	0,02
éter	10

10

15

20

La pivampicilina cristalina tiene entonces una solubilidad extremadamente baja en agua, y por lo tanto es útil por ejemplo para preparar suspensiones para uso en la práctica pediátrica. Además la pivampicilina cristalina tiene una mayor densidad que sus sales que la hace útil también para preparar unidades dosis de pequeño tamaño, por ejemplo tabletas, cápsulas, etc.

25

Es un objeto de la presente invención proveer métodos para producir la pivampicilina cristalina.

30

En un método de la presente invención la pivampicili-



na se produce a partir de pivaloiloximetil D(-)-d-amino-bencilpenicilinato no cristalino o disuelto cristaliandolo en presencia de líquidos orgánicos o agua o mezclas de éstos a una temperatura por debajo de 50° C.

5 En una realización apropiada de la presente invencion, la pivampicilina no cristalina o una solución de la misma se obtiene neutralizando una sal de pivampicilina con una base orgánica o inorgánica.

10 En el caso en que se usa una base orgánica en la realización precedente, esta base puede formar parte del medio de cristalización precedente.

15 Por ejemplo, el clomidrato de pivampicilina puede simplemente disolverse o suspenderse en líquidos orgánicos o agua o una mezcla de éstos, y puede neutralizarse mediante la adición de una base inorgánica u orgánica con la formación de la deseada forma cristalina.

20 Como líquidos pueden utilizarse apropiadamente alcoholes alifáticos inferiores, como ser metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter de petróleo y destilados de superior ebullición; ciclohexano; dietileter, diisopropiléter; acetato de etilo; acetona; dimetil sulfóxido, dimetilformamida; dioxano; y acetonitrilo.

25 En el procedimiento de neutralización, puede utilizarse la mayoría de las bases inorgánicas u orgánicas, como ser hidroxidos de metal alcalino, hidroxidos de metal alcalinoterreos, carbonatos o bicarbonatos, fosfatos, acetatos o las sales correspondientes con ácidos orgánicos debiles. Tambien puede utilizarse amoniaco, o carbonato de amonio o carbonatos.

30 Entre las bases orgánicas adecuadas, puede hacerse mención de trietanolamina, trietilamina, dimetil-bencilamina,

- 5 - 419148



diisopropiletilamina, dietilamina, y n-propilamina pero también son utilizables resinas de intercambio de iones básicas.

5 Deberá apreciarse que puede tener lugar una precipitación simultánea de la pivampicilina cristalina y una sal de la base utilizada en el procedimiento con el ácido contenido en la sal de pivampicilina. En tal caso, la pivampicilina cristalina deseada se recupera separando por filtración y la sal indeseada se elimina por lavado. Por otro lado utilizando una resina de intercambio de iones, una solución de una sal de pivampicilina se hace pasar apropiadamente a través de la resina de intercambio de iones para eliminar el ácido, luego de lo cual la pivampicilina cristalina se precipita de la solución.

10 En otra realización, una solución de pivaloiloximetil D(-)- $\alpha$ -azidobencilpenicilinato en un solvente adecuado se hidrogena catalíticamente con la formación de pivampicilina que luego se recupera de la solución después de eliminar el catalizador. Por lo tanto, por ejemplo la pivampicilina cristalina puede recuperarse por evaporación o precipitación agregando un segundo solvente adecuado. La pivaloiloximetil D(-)- $\alpha$ -oxidobencilpenicilinato es un compuesto conocido, cuya preparación se describe en la patente británica Nº 1.215.812, pero otros intermediarios en donde el grupo amino de la cadena lateral está ya sea protegido o reemplazado por un grupo que fácilmente es convertido en un grupo amino pueden utilizarse en el método. Por lo tanto, por ejemplo pivampicilina cristalina también puede obtenerse hidrogenando un compuesto en donde el grupo amino es

20 ta protegido como por ejemplo benciloxicarbonilo, un derivado relacionado del mismo, o con trifenilmetilo, como se describe más detalladamente en la patente británica Nº 1.215.812.

30 En una realización adicional, la pivampicilina no



5 cristalina, o una solución de la misma, se obtiene en una reacción en donde el ácido de la sal de pivampicilina utilizado como material de partida se elimina mediante una de las reacciones conocidas por las cuales los ácidos pueden fijarse, por ejemplo mediante la adición de haluros de hidrógeno a epóxidos con la formación de halohidrinas.

10 Como es bien conocido, las drogas se emplean preferentemente en su forma cristalina, siendo dicha forma por ejemplo más estable que la forma amorfa. Además, la forma cristalina de una droga es comunmente una necesidad de manera de satisfacer el requerimiento oficial con relación a la pureza de las drogas.

15 En la clínica, pivampicilina es por lo tanto actualmente utilizada en la forma de su clorhidrato cristalino, que es fácilmente soluble en agua. Otras sales tales como el p-toluensulfonato, que es escasamente soluble en agua, también ha sido propuesto para uso medicinal. Estas sales, sin embargo, tienen un sabor amargo desagradable, por lo cual se administran apropiadamente en la forma de cápsulas o tabletas, por ejemplo 20 con un recubrimiento, pero no en suspensiones por ejemplo para uso pediátrico, ya que es extremadamente difícil enmascarar el sabor amargo en preparaciones farmacéuticas.

25 Se ha hallado que la pivampicilina cristalina se utiliza ventajosamente en preparaciones medicinales sin un sabor amargo, y sorprendentemente es aún un compuesto estable con excelente absorción.

30 Por lo tanto la preparación de la formulación que se describe más adelante tenía de acuerdo con el análisis químico una estabilidad correspondiente a una disminución en la actividad en el orden del 5% a través de un período de dos años cuando

- 7 - 419148



se almacenó a 20° C. y una humedad relativa del 40%. También es sorprendente que la preparación cuando se mezcló con agua podía almacenarse en un refrigerador durante 2 semanas con una estabilidad satisfactoria.

5                   La preparación farmacéutica precedente para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que da lugar a un nivel comparativamente elevado de ampicilina en la sangre y diversos órganos luego de la administración, contiene la pivampicilina cristalina solo o en combinación con otros ingredientes  
10                   activos mezclados con un portador sólido y/o agentes auxiliares. La preparación precedente fue suministrada a cinco voluntarios sanos (adultos), y como se indicará en la tabla II siguiente, da lugar a concentraciones elevadas de suero y una recuperación urinaria elevada, como se expresa seguidamente en términos de  
15                   concentraciones de suero y excreción urinaria, respectivamente.

20

25

30

419148

23



Tabla II

Concentración de suero (mcg por ml) y excreción urinaria (en por ciento de dosis administrada) de ampicilina en cinco voluntarios sanos (adultos) luego de la administración oral de 10 ml de "Suspensión oral de pivampicilina" que contiene una base de pivampicilina que corresponde a 250 mg de ampicilina

Sujeto	Horas después de administración									
	Concentración de suero					Excreción urinaria				
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	0-6	6-24	0-24
HM	1,3	2,8	5,9	4,1	2,5	0,96	0,30	80	3,4	83
KA	1,7	4,1	7,7	3,9	1,6	1,1	0,27	68	2,4	70
BN	3,6	5,3	6,4	2,5	1,1	0,45	0,14	82	1,7	84
LA	2,8	6,4	9,6	2,8	1,2	0,69	0,21	75	1,9	77
LPe	5,4	5,8	7,7	3,3	2,1	0,81	0,23	91	2,7	94
Medio:	3,0	4,9	7,5	3,3	1,7	0,80	0,23	79	2,4	82



En dicha preparación, la proporción de material terapéuticamente activo a sustancia portadora y agente auxiliar puede variar entre 1% y 95% de la preparación en peso. La preparación en cuestión puede ya sea tratarse en forma farmacéutica o preparaciones como ser tabletas, píldoras o grageas, o la preparación puede llenarse en envases medicinales como ser cápsulas. Pueden utilizarse para hacer la preparación portadores sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos farmacéuticos útiles para administración enteral. Gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, grasas de vegetales y animales, goma, polialquilenglicol, u otros portadores conocidos para medicamentos son todos útiles como portadores.

Además, como se mencionó anteriormente, la preparación puede contener otros componentes farmacéuticamente activos que pueden administrarse apropiadamente junto con la pivampicilina cristalina en el tratamiento de enfermedades infecciosas, como ser otros antibióticos útiles, entre los cuales puede hacerse mención en particular de pivaloiloximetil 6-(hexahidro-1H-acepin-1-il)-metilamino-7-penicilinato y otro derivado de ácido 6-amidinopenicilánico, que se describen en la patente británica Nº 1.293.590.

Estos derivados de ácido amidinopenicilánico poseen un fuerte efecto antibacteriano, especialmente en bacterias gram-negativas, y son útiles en la forma de los ácidos libres y sus sales atóxicas, pero son en las preparaciones precedentes en particular útiles en las formas de sus aciloximetilésteres.

En las preparaciones precedentes la relación del derivado de ácido amidinopenicilánico a pivampicilina cristalina está dentro de la gama de 5 a 95%.

Las preparaciones farmacéuticas precedentes están des



tinadas principalmente para uso oral especialmente, en la forma de una suspensión, destinada para uso en la práctica pediátrica.

5 La sustancia química pivampicilina puede bajo ciertas condiciones ser apta para polimerizarse, o cambiar de otra manera su estructura, y es muy sorprendente que la pivampicilina cristalina ha demostrado ser ahora un ingrediente excelente y mejorado para preparaciones farmacéuticas.

10 La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos de los cuales los detalles de las realizaciones serán evidentes.

EJEMPLO 1

15 A una mezcla agitada de agua (50 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 ml) y dietiléter (3,5) a temperatura ambiente se agregó gradualmente una solución de clorhidrato de pivloximetil D(-)- $\alpha$ -aminobencilpenicilinato (5,0 g.) en una mezcla de agua (75 ml) y éter (5,2 ml). El precipitado cristalino se separó por filtración y se lavó con agua y dietiléter para proporcionar pivampicilina. El espectro infra-rojo aparece en la figura 1 adjunta.

20

EJEMPLO 2

Se preparó pivampicilina en estado cristalino mediante la adición equilibrada de soluciones acuosas de clorhidrato de pivampicilina (solución A) y bicarbonato de sodio (solución B) a una solución agitada de dietiléter acuoso al 7% (500ml) a 25° C. manteniendo el pH en la gama de 6,0 - 6,5.

25

Solución A

Clorhidrato de pivampicilina (100 g) en agua (200 ml), que contiene dietiléter (14 ml.).

30 Solución B



- 11 419148

Bicarbonato de sodio (20 g.) en agua (200 ml), que contiene dietiléter (14 ml).

5 Luego de completarse la adición la mezcla se dejó agitar durante media hora adicional. El producto cristalino se recogió en un filtro y se lavó con agua (600 ml) y dietiléter (200 ml). Luego de secar al aire el punto de ebullición era de 115-116° C.

### EJEMPLO 3

10 A una solución vigorosamente agitada de clorhidrato de pivampicilina (10 g.) en agua (50 ml) y dietiléter (3,5 ml) se agregó una solución de bicarbonato de sodio (2 g) en agua (20 ml.). La adición se completó luego de 20-30 minutos y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos adicionales. El producto cristalino se separó por filtración, se lavó con agua  
15 (60 ml) y dietiléter (20 ml), y se secó al aire para proporcionar pivampicilina con un punto de fusión de 114-116° C.

### EJEMPLO 4

20 A una solución vigorosamente agitada de bicarbonato de sodio (200 g.) en agua destilada (8 l.) y acetonitrilo (1,4 l) se agregó semilla cristalina de pivampicilina previamente preparada (20 g.). Se introdujo clorhidrato de pivampicilina (1 kg) disuelto en agua (4 l.) en un período de aproximadamente una hora a temperatura ambiente. El régimen de adición se redujo durante los primeros 15 minutos.

25 La mezcla se filtró y el residuo se lavó con solución de isopropanol-agua (1:4) (5 l.), y luego con isopropanol (2,5 l) y finalmente con hexano (2,5 l.), calidad técnica, gama de ebullición: 50-70° C. La pivampicilina así obtenida se secó al aire a temperatura ambiente durante la noche.

30  $\left[ \alpha \right]_D^{20} : 216,7^{\circ}$

- 12 - 419148



Pureza: 102,4% (determinación iodométrica, normal; clorhidrato de pivampicilina)

En este y los siguientes ejemplos, la rotación específica se determinó disolviendo pivampicilina (100,0mg.) en etanol (5,0 ml, 99%) en un frasco volumétrico de 10 ml. Luego de disolverse, el frasco se llenó hasta la marca con ácido clorhídrico 1/10 N.

Se obtuvieron resultados similares siguiendo el procedimiento precedente y sustituyendo acetonitrilo por acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido.

#### EJEMPLO 5

A una solución vigorosamente agitada de bicarbonato de sodio (200 g.) en agua (8 l.) e isopropanol (2 l.) se agregó semilla de pivampicilina cristalina (20 g.).

Se introdujo clorhidrato de pivampicilina (1 kg.) disuelto en agua (4 l.) e isopropanol (1 l.) en un período de aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. El régimen de adición se redujo durante los primeros 15 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con una solución de isopropanol-agua (1:4, 5 l.) luego con isopropanol (2,5 l.), y finalmente con hexano (2,5 l.) gama de ebullición 50-70° C. La pivampicilina así obtenida se secó al aire a temperatura ambiente, durante la noche.

$$[\alpha]_D^{20} : 215,7\%$$

Pureza: 100,4% (determinación iodométrica, normal; clorhidrato de pivampicilina)

También se obtuvieron elevados rendimientos de pivampicilina cristalina reemplazando isopropanol utilizado preferentemente por n-butanol, n-propanol, etanol y metanol.

#### EJEMPLO 6

A una mezcla vigorosamente agitada de agua (50 ml.),

419148

diisopropiléter (50 ml), bicarbonato de sodio (2 g.) y úrea (10 g) se agregó una solución de clorhidrato de pivampicilina (10 g) en agua (40 ml.). La adición se completó luego de 20-30 minutos, y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos adicionales.

5

La pivampicilina cristalina se separó por filtración y se lavó con agua (60 ml) y diisopropiléter (20 ml.).

EJEMPLO 7

Clorhidrato de pivampicilina (25 g) se suspendió en ciclhexano (250 ml). Se agregaron carbonato de amonio (4,0 g) y semilla cristalina (0,25 g). Luego de agitar vigorosamente durante 1.1/2 horas, se agregó agua (125 ml), y la mezcla se filtró y el residuo se lavó con agua (150 ml) y ciclhexano (150 ml). La pivampicilina cristalina así obtenida se secó al aire.

15

$$[\alpha]_D^{20} : + 212^{\circ}$$

Se obtuvieron resultados similares reemplazando ciclohexano/carbonato de amonio utilizado preferentemente por diisopropiléter/carbonato de amonio, hexano/amoníaco, y diisopropiléter/amoníaco, respectivamente.

20

EJEMPLO 8

Se suspendió clorhidrato de pivampicilina (750 g.) en hexano (6750 ml, calidad técnica, p.eb. 60-80° C.) que contenía isopropanol (750 ml.). A la suspensión bien agitada, se agregó trietanolamina (247 g) mezclada con isopropanol (375 ml) en cerca de 60 minutos. Se utilizó isopropanol adicional (75 ml) para lavar los conductos.

25

La agitación se continuó durante 30 minutos y luego se introdujo agua (3750 ml) (pH de la fase de agua aproximadamente 7).

30

419148



Luego de 30 minutos la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (7500 ml), isopropanol (1500 ml, -10° C.) y hexano (4000 ml, p. eb. 60-80° C.)

5 La pivampicilina cristalina así obtenida se secó a temperatura ambiente.

$$[\alpha]_D^{20} : 215^{\circ}$$

Pureza: 99,0% (determinación iodométrica, normal; clorhidrato de pivampicilina)

10 En el procedimiento precedente, también se obtuvieron buenos resultados sustituyendo hexano por diisopropiléter, y reemplazando etanolamina por dietanolamina, trisilamina, dietilamina, o n-propilamina respectivamente.

#### EJEMPLO 9

15 Se dispersó clorhidrato de pivampicilina (10 g.) en isopropanol (50 ml). Se agregó gota a gota diisopropil-etilamina (3,4 ml) mientras se agitó a temperatura ambiente, resultando en una solución clara. Luego de 2 horas a 0° C. la pivampicilina cristalina se recogió en un filtro y se lavó con un poco de isopropanol y diisopropiléter.

20  $[\alpha]_D^{20} : + 217,2^{\circ}$

Pureza: 99,1% (determinación iodométrica, normal; clorhidrato de pivampicilina).

#### EJEMPLO 10

25 A una mezcla vigorosamente agitada de agua destilada (1 l.) que contenía bicarbonato de sodio (40 g.) y diisopropiléter (1 l.), se agregó semilla de pivampicilina cristalina (4 g.). Se introdujo clorhidrato de pivampicilina (200 g.) en agua (800 ml) en 30 minutos a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 15 minutos adicionales, la suspensión se filtró  
30 y el residuo se lavó con agua (1250 ml) y diisopropiléter (800 ml).

- 15 -  
419148

Un secado al aire eficiente durante 24 horas dejó pivampicilina cristalina.

$$[\alpha]_D^{20} : + 215,8^{\circ}$$

Pureza: 99,3% (determinación iodométrica, normal; clorhidrato de pivampicilina).

Siguiendo el procedimiento precedente y reemplazando bicarbonato de sodio por fosfato ácido de disodio, se obtuvieron resultados similares.

#### EJEMPLO 11

10 A una mezcla vigorosamente agitada de clorhidrato de pivampicilina (200 g) en agua 2 l.), y diisopropiléter (1 l.) se agregó semilla de pivampicilina cristalina (4 g.).

Se introdujo trietanolamina (58,7 g.) en agua (300 ml) en un período de 30 minutos a temperatura ambiente (pH de punto final: 6,7-6,9). La agitación se mantuvo durante 15 minutos y la mezcla se filtró. Luego se realizó un lavado total con agua (1,25 l.) y finalmente con diisopropiléter (600 ml) proporcionando pivampicilina cristalina con un punto de fusión de 113-115°C.

$$[\alpha]_D^{20} : + 216^{\circ}$$

20

#### EJEMPLO 12

A una mezcla eficientemente agitada de agua (250 ml) que contenía bicarbonato de sodio (10 g) y hexano (250 ml), gama de ebullición 60-80°C., se agregó n-butanol (15 ml) y semilla cristalina (1 g.). Se introdujo clorhidrato de pivampicilina (50 g) disuelto en agua (200 ml) en una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con isopropanol-agua, (1:4) (250 ml), isopropanol (150 ml) y hexano (300 ml, p. eb. 60-80°C.). Secado al aire a 25°C. durante la noche proporcionó pivampicilina cristalina con un punto de fusión de 114°C.

30

$$[\alpha]_D^{20} : + 219,1^{\circ}$$

419148<sup>28</sup>



EJEMPLO 13

Se disolvió clorhidrato de pivampicilina (12,7 g.) en agua (250 ml) a 02 C. Con vigorosa agitación se agregaron dietiléter (500 ml) y bicarbonato de sodio (10 g.). Las capas se separaron y la fase eterea se extrajo con agua helada (250 ml). Luego de secar sobre sulfato de magnesio, la solución de éter se evaporó parcialmente en vacío, provocando la precipitación incolora cristalina del compuesto deseado que se recogió en un filtro, se lavó con dietiléter frío y se secó.

5  
10 p.f.: 113-115° C.;

$\alpha_D^{20} : + 223,82$  (c = 1 en 0,1 N HCl)

(I.R. (KBr)) (0,5%): 3360, 3310, 1765-1745, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental:

	C	H	N	S
Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$	57,00	6,30	9,0%	6,92%
Hallado:	56,97	6,34	8,90	7,05%

15

EJEMPLO 14

Hidrato de tosilato de pivampicilina (13,1 g.) se agitó con isopropanol (50 ml) a 02 C., mientras se agregó gota a gota diisopropiletilamina (3,45 ml). Luego de 30 minutos el precipitado cristalino se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (25 ml) y hexano (50 ml, o.eb. 60-80°), y se secó al aire, proporcionando pivampicilina cristalina con un punto de fusión de 114-116°C.

20

EJEMPLO 15

Hidrato de tosilato de pivampicilina (13,1 g) se suspendió en t-butanol (50 ml.). Mientras se agitó a 25° C. se agregó trietilamina (2,75 ml). La solución clara resultante se agitó durante 1 hora, mientras se precipita. La pivampicilina cristalina se recogió por filtración, se lavó con t-butanol (25 ml) y hexano (p.eb. 60-80°C) (50 ml), y se secó al aire.

25

30

419148<sup>28</sup> S



EJEMPLO 16

5 Clorhidrato de pivampicilina (10 g) se agregó a óxi-  
do de propileno (50 ml) a 0° C. y la solución se dejó reposar  
durante 20 horas a 0° C. Se extrajo óxido de propileno en  
vacío y el residuo se agitó con isopropanol (40 ml). El produc-  
to cristalino se separó por filtración, se lavó con isopropanol  
(25 ml) y hexano (50 ml., p.eb. 50-70° C.) y finalmente se secó  
al aire.

EJEMPLO 17

10 Una solución de pivaloiloximetil D(-)-4-azidobencil-  
penicilinato (9,8 g) en una mezcla de acetato de etilo (50 ml)  
e isopropanol (200 ml) se anegó con nitrógeno.

Se agregó catalizador de paladio sobre carbón al 10%  
(5 g), y se hizo pasar hidrógeno a través de la mezcla, mientras  
15 se agitó a 0° C. durante 1 hora. El catalizador se separó por  
filtración, y se eliminó acetato de etilo del filtrado por eva-  
poración parcial en vacío. Se agregó isopropanol (100 ml.), y  
el volumen se redujo finalmente a 50 ml, provocando la cristali-  
zación gradual de pivampicilina, que se recogió por filtración,  
20 se lavó con isopropanol, y se secó al aire. Punto de fusión:  
113-116° C.

$$[\alpha]_D^{20} : + 213,3^\circ$$

EJEMPLO 18

Preparación de tabletas que contienen cada una 0,324  
25 g. de pivampicilina,

<u>Ingredientes</u>	<u>gramos</u>
Pivampicilina .....	324
Lactosa .....	91
Polivinilpirrolidona .....	7
30 Almidón de Maiz .....	50



Talco .....	25
Estearato de Magnesio .....	3

5 La pivampicilina y la lactosa se tamizan a través de un tamiz de 20 mallas por 2,54 cm. lineal, se mezclan juntamente durante 15 minutos. Luego los polvos mezclados se humedecen con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 10 mallas por 2,54 cm. lineal, luego se secan a 38° C. Cuando el agua se ha evaporado, los gránulos se rompen en un tamiz de 16 mallas por 2,54 cm. lineal y se mezclan con almidón de maíz, talco y estearato de magnesio. El granulado se comprime para formar tabletas de 0,50 gramos en peso utilizando matrices y punzones de 1,27 cm, proporcionando 1000 tabletas que contienen cada una 0,324 g. de pivampicilina.

EJEMPLO 19

15 Se preparan cápsulas de acuerdo con la siguiente descripción.

<u>ingredientes</u>	<u>gramos</u>
Pivampicilina .....	324
Estearato de magnesio .....	3
20 Talco .....	17

25 Los ingredientes se hacen pasar a través de un tamiz de 60 mallas por 2,54 cm lineal y se mezclan durante 15 minutos. La mezcla es llenada en cápsulas de gelatina Nº 0 (Parke, Davis & Co.) utilizando una máquina llenadora de cápsulas semi-automática agitada por un vibrador. Cada capsula contiene 344 mg. y la mezcla corresponde a 324 mg. de pivampicilina.

EJEMPLO 20

30 Suspensión oral para uso en la practica pediatrica.

La mezcla consiste, por dosis, en los siguientes ingre-



419148

dientes:

	pivampicilina .....	162 mg.
	Carboximetilcelulosa .....	15 mg.
	Sorbitol, finamente cristalino .....	2000 mg
5	Aditivos aromatizantes etc. ....	50 mg.
	Agentes auxiliares .....	50 mg.

La pivampicilina se mezcla con la mitad del sorbitol. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de 50 mallas US standard. Los otros componentes se tamizan individualmente a través de un tamiz de 50 mallas US standard y luego se mezclan juntamente con la pivampicilina precedente. Los compuestos se mezclan totalmente y finalmente se tamizan a través de un tamiz de 40 mallas US standard. La adición de 3,3 ml de agua proporciona 5 ml de suspensión luego de agitar durante 1/2 - 1 minuto.

La formulacion precedente se utilizó en un ensayo químico y se suministró a niños de 1 - 3 años de edad (6 pacientes) de aquí en adelante denominado grupo A, y a infantes de 0 - 1 año de edad (10 pacientes) de aquí en adelante denominado grupo B.

La siguiente tabla III ilustra la concentración del suero promedio de ampicilina luego de la administración oral de 162 mg de pivampicilina (aproximadamente 125 mg de ampicilina) en la forma de la suspensión precedente a cada individuo del grupo A y dosis que contienen 81 mg de pivampicilina (aproximadamente 62,5 mg de ampicilina) a cada individuo del grupo B.

TABLA III



419148

	Grupo A 1 - 3 años		Grupo B 0 - 1 años	
	Horas después de administra ción	Conc. de suero mcg/ml	Horas después de administra ción	Conc. de Suero mcg/ml
5	0,25	2,84	0,25	1,50
	0,50	5,13	0,50	2,66
	0,75	5,53	0,75	3,41
10	1,0	5,94	1,0	3,56
	2,0	4,67	2,0	1,97
	3,0	2,87	3,0	1,17
	4,0	1,19	4,0	0,55
	6,0	0,25	6,0	0,10

15

La administración precedente de 162 mg y 81 mg de pivampicilina, respectivamente, corresponde en promedio en el grupo A a 14,4 mg/kg de pivampicilina y en el grupo B a 12,7 mg/kg de pivampicilina.

20

Como será evidente de las figuras precedentes se obtiene una rápida y excelente absorción.

EJEMPLO 21

25

Se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento cápsulas que contienen cada una 0,138 g. de pivaloiloximetil 6- $\square$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilensamino $\square$ -penicilinato y 0,162 g. de pivampicilina:

Ingredientes:

30

Pivaloiloximetil 6- $\square$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilensamina $\square$ -penicilinato ..... 138 g.  
Pivampicilina ..... 162 g.

419148

28 SEP



- Polivinilpirrolidona ..... 10 g.
- Estearato de magnesio ..... 4 g.

5 el pivaloiloximetil 6- $\sphericalangle$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino $\sphericalangle$ -penicilinato y la pivampicilina se mezclan y se hacen pasar a través de un tamiz de 20 mallas US standard. Luego de haberse mezclado nuevamente, el polvo resultante se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua (150 ml). La mezcla humedecida se granula haciéndola pasar a través de un tamiz de 20 mallas US standard y luego se seca a 30°C. Para 10 la operación de secado, puede aplicarse un horno secador convencional con bandejas, u otro aparato secador apropiado, que funciona por ejemplo de acuerdo con el principio de leche fluidizado.

15 Luego de secar, el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 25 mallas US standard y finalmente se mezcla con el estearato de magnesio.

20 el granulado terminado se llena en cápsulas de gelatina dura Nº 0, conteniendo cada cápsula aproximadamente 0,325 g. de granulado de los ingredientes precedentes correspondientes así a 1000 cápsulas.

EjemPlo 22

Se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento tabletas que contienen cada una 0,138 g. de pivaloiloximetil 6- $\sphericalangle$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino $\sphericalangle$ -penicilinato y 0,162 g. de pivampicilina;

Ingredientes:

- Pivaloiloximetil 6- $\sphericalangle$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino $\sphericalangle$ -penicilinato ..... 138 g.
- Pivampicilina ..... 162 g.
- Polivinilpirrolidona ..... 10 g.



Celulosa, microcristalina ..... 175 g.  
 Almidón ..... 100 g.  
 Estearato de magnesio ..... 4 g.

5 El pivaloiloximetil 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-penicilinato y la pivampicilina se mezclan y se hacen pasar a través de un tamiz de 20 mallas US standard. Luego de haberse mezclado nuevamente, el polvo resultante se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua (150 ml.). La mezcla humedecida se granula haciendola pasar a través de un tamiz de 20 mallas US standard y luego se seca a 30° C. Para la operación de secado, puede aplicarse un horno secador convencional con bandejas u otro aparato secador apropiado, por ejemplo que funciona de acuerdo con el principio de lecho fluidizado.

10 Luego de secar, el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 25 mallas US standard y luego se mezcla con la celulosa microcristalina, el almidón y el estearato de magnesio. El granulado se comprime para formar tabletas, que contiene cada una 0,600 g. utilizando punzones con un diámetro de 13,5 mm, correspondiendo así los ingredientes precedentes a 1000 tabletas.

EJEMPLO 23

25 Para administración peroral especialmente útil en la terapia pediátrica se produce la siguiente mezcla, destinada para suspensión en agua u otro líquido bebestible inmediatamente antes de ser usado. La mezcla consiste, por dosis, de los siguientes ingredientes:

30 Pivaloiloximetil 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-penicilinato ..... 138 mg.  
 Pivampicilina ..... 162 mg.  
 Metilcelulosa ..... 10 mg.



- Azúcar ..... 2,2 g.
- Sacarina de sodio ..... 8 mg.
- Aditivos aromatizantes ..... c. s.

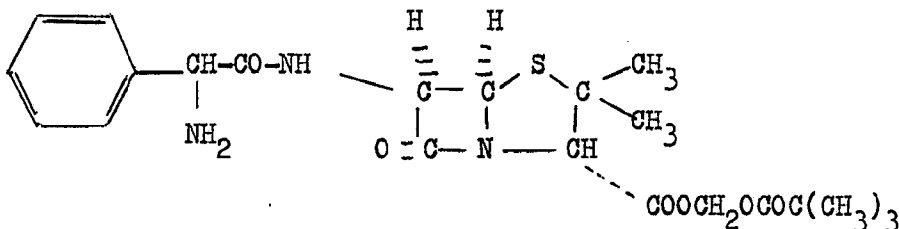
5. Esta dosis está destinada para ser suspendida en aproximadamente 5 ml de líquido apropiado.

N O T A

10. La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO PARA PRODUCIR PIVALOILOXIMETIL D(-)- α-AMINOBENCILPENICILINATO CRISTALINO", con Prioridad de la Demanda de Patente en Inglaterra núm. 46317/1972, de fecha 6 de Octubre de 1972, a nombre de la sociedad solicitante, según las características esenciales de las siguientes:

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

15. 1ª.- Método para producir pivaloiloximetil D(-)- α-aminobencilpenicilinato cristalino, de la fórmula:



20. y que tiene los siguientes datos caracterizantes:

Espectro infrarrojo (KBr, 0,5%) que tiene fuertes bandas de absorción a: 3360, 3310, 1765-1745, 1680 cm<sup>-1</sup> y un punto de fusión de 115-117º C., cuyo método se caracteriza porque el

25. pivaloiloximetil D(-)- α-aminobencilpenicilinato no cristalino o disuelto se cristaliza en presencia de líquidos orgánicos o agua o mezclas de éstos a una temperatura por debajo de 50ºC.

30. 2ª.- Método para producir pivaloiloximetil D(-)- α-aminobencilpenicilinato cristalino, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde se obtiene pivaloiloximetil D(-)- α-aminobencilpenicilinato no cristalino o disuelto neutralizando una





sal de pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato con una base orgánica o inorgánica.

5. 3ª.- Método para producir pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato cristalino, de acuerdo con la reivindicación 2ª, en donde se utiliza como la base una resina de intercambio de iones básica.

10. 4ª.- Método para producir pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato cristalino, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde se obtiene pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato no cristalino o disuelto hidrogenando pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -R-bencilpenicilinato en donde en la fórmula R representa un grupo amino protegido, un grupo azido o un grupo nitro.

15. 5ª.- Método para producir pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato cristalino, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde se obtiene pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato no cristalino o disuelto haciendo reaccionar una sal de pivaloiloximetil D(-)-  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato con un agente fijador de ácido.

20. 6ª.- METODO PARA PRODUCIR PIVALOILOXIMETIL D(-)-  $\alpha$ -AMINO BENCILPENICILINATO CRISTALINO.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinticuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara, y acompañada de dibujos.

25.

Madrid, 28 SEP. 1973

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S  
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera



419148

419148

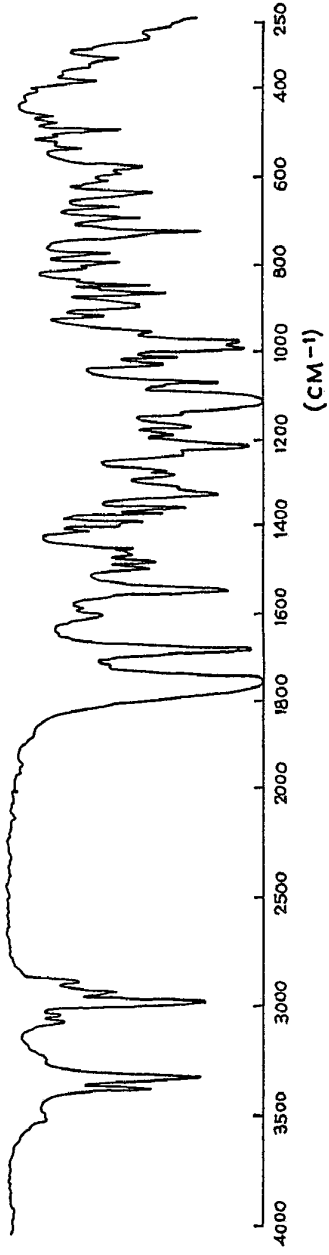


Fig. 1

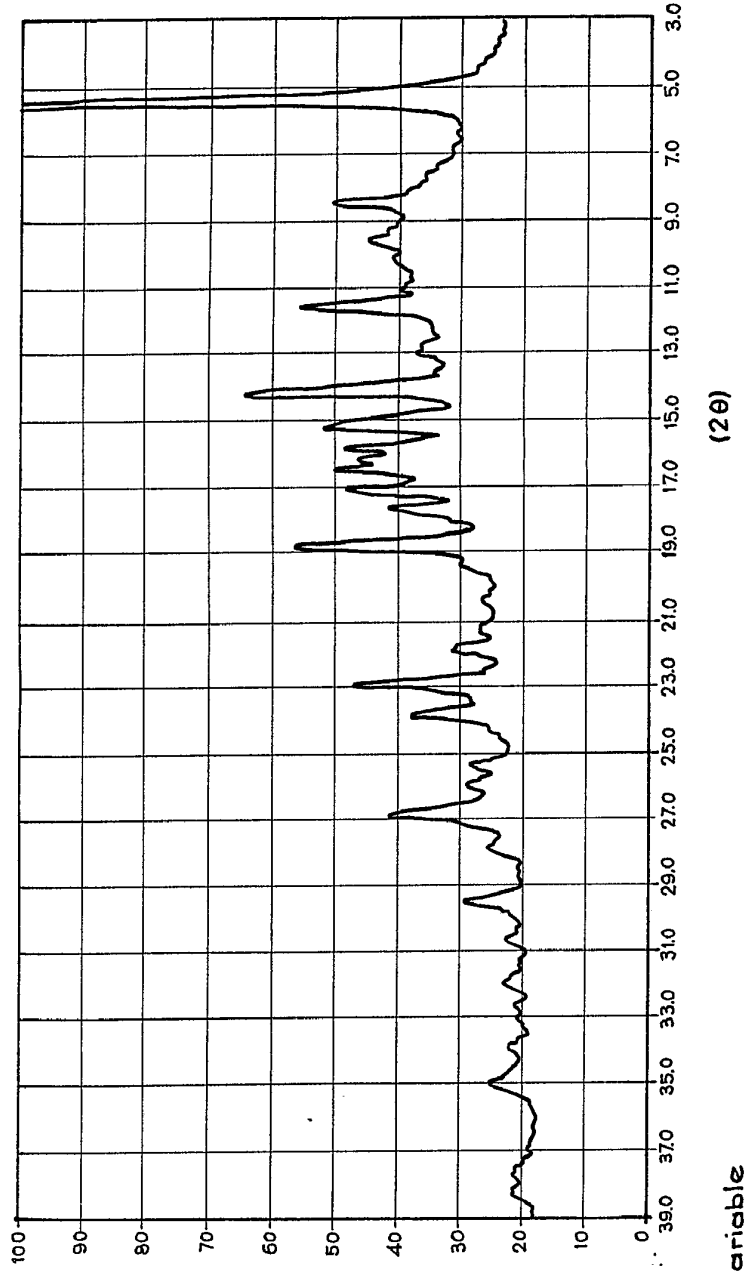


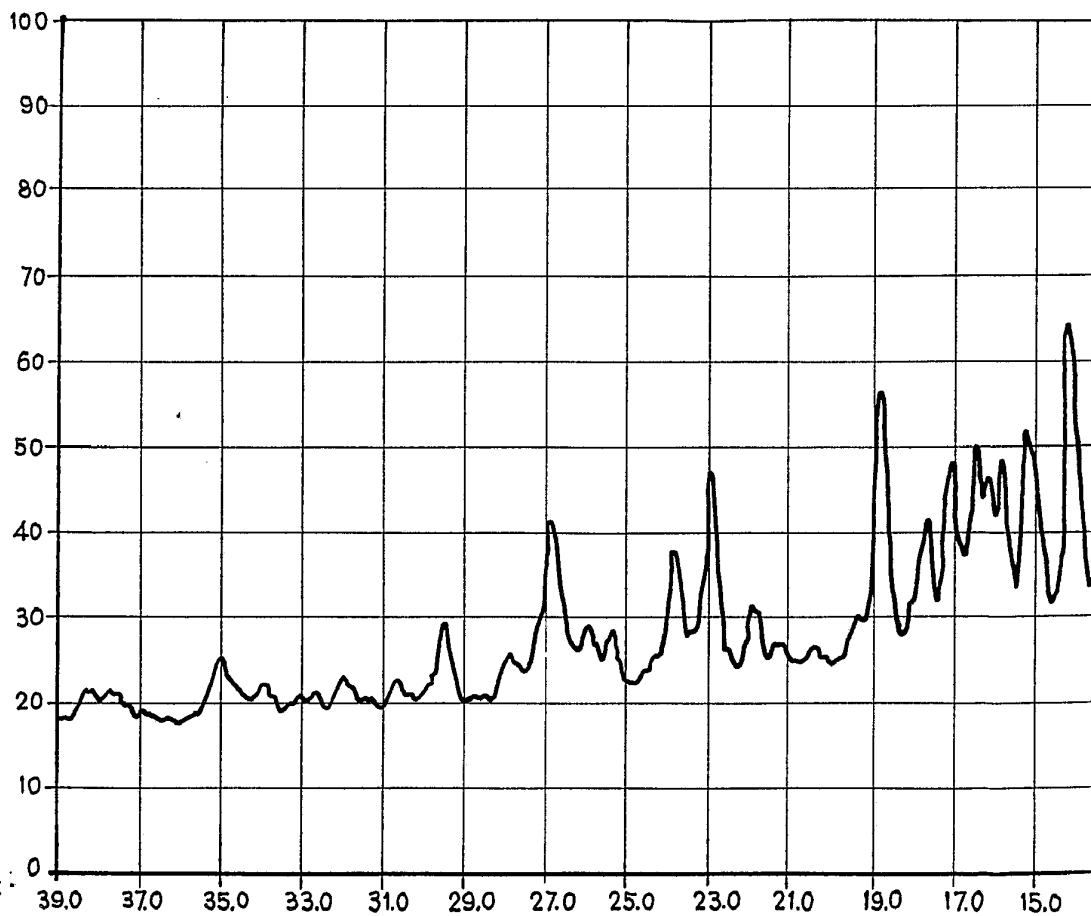
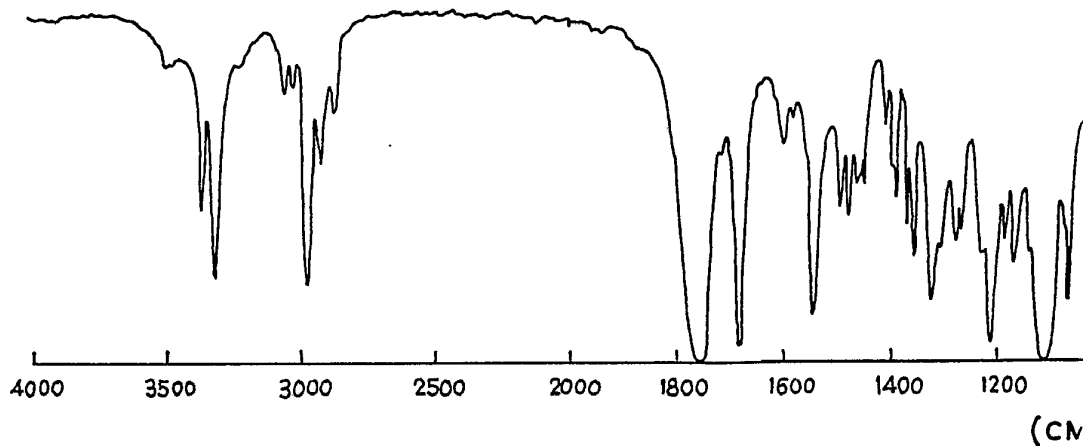
Fig. 2

Madrid, 1975  
P. P.

*[Handwritten signature]*

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S  
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

419148



Escala variable

419148

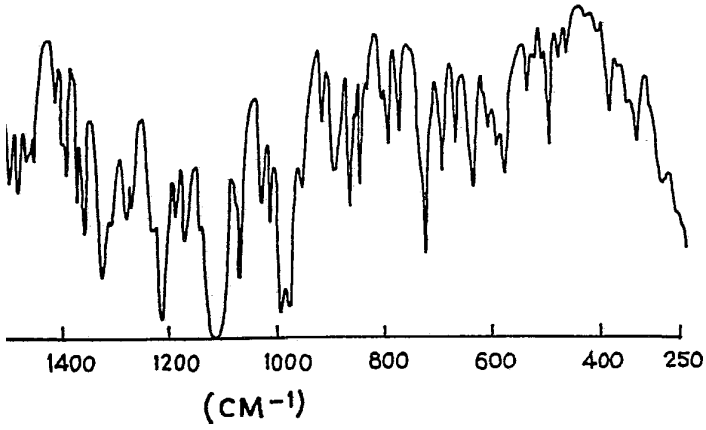


Fig. 1

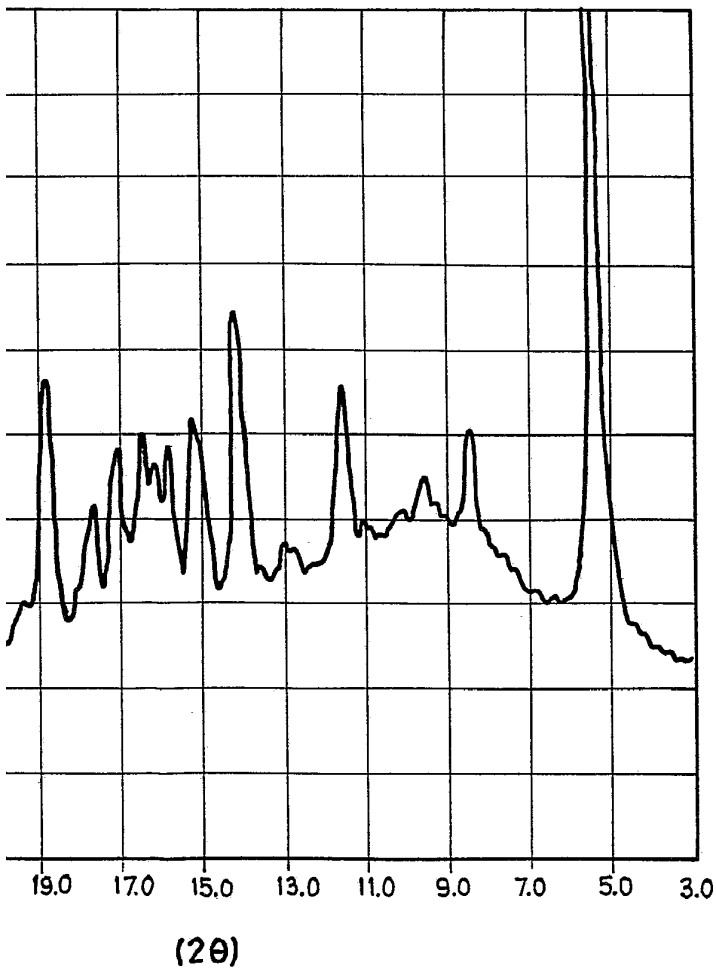


Fig. 2

Madrid,  
P. P.

1975  
*[Handwritten signature]*