



426325

Int. Cl.⁴ COFE//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM CROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN SOLVATO CRISTALINO DE UNA SAL
DE AMOXICILINA DE METAL ALCALINO O -
ALCALINOTERREO".

Prioridad: Patente británica n.º 22982 del 15-5-73

AR



1

Este invención se refiere a un procedimiento para la preparación de formas de sal cristalina del ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamida) penicilánico (de aquí en adelante designado como amoxicilina) y también a

5

las formas de sales de amoxicilina que se producen de este modo.

10

Se ha visto que la amoxicilina existe como trihidrato cristalino y como forma amorfa hidratada. El trihidrato es la forma más estable y económica para producir a escala comercial. Se han propuesto dos métodos principales para preparar sales de amoxicilina solubles en agua farmacéuticamente aceptables (p.ej. sales sódicas o potásicas). En el primero el trihidrato de amoxicilina se suspende en un disolvente tal como dicloruro de metileno más metanol, se añade di o trietilamina para formar la sal de amoxicilina de la di o trietilamina, se deshidrata la solución usando un desecante tal como un "tamiz molecular", a continuación se filtra y la sal de amoxicilina deseada se precipita por adición de una fuente del catión deseado (p.ej. 2-etilhexanoato sódico, si se desea una sal sódica). En este proceso se incluye la etapa de la deshidratación, en parte para reducir la hidrólisis de la amoxicilina por la amina y el agua liberada del trihidrato después de la formación de la sal de amina, pero principalmente porque el agua afecta contrariamente a la precipitación.

15

20

25

30

En el segundo procedimiento conocido para la preparación de sales de amoxicilina, el contenido en agua del trihidrato de amoxicilina se reduce por tratamiento con un alcohol inferior (preferiblemente metanol) y posterior tratamiento del complejo gelatinoso de amoxicilina/metanol



1 resultante en un disolvente orgánico apropiado con una fuen-
te del catión deseado (p.ej. 2-etilhexanoato sódico o metó-
xido sódico). Usando este procedimiento pueden obtenerse
5 algunas mejoras en calidad y estabilidad pero todavía hay
lugar para perfeccionamientos.

Esta invención se basa en el descubrimiento de
que por incorporación de una amida (particularmente dimetil-
formamida o dimetilacetamida) a la solución de amoxicilina
de la que se va a precipitar la sal deseada, se mejora mucho
10 la calidad de la sal precipitada resultante.

De este modo la presente invención proporciona
un procedimiento para la preparación de un solvato critali-
no de una sal de amoxicilina de un metal alcalino o alcalino
térreo, cuyo procedimiento comprende la adición de una fuen-
15 te de cationes de metal alcalino o alcalinotérreo a una so-
lución de amoxicilina o de una sal de la misma, conteniendo
dicha solución una amida farmacéuticamente aceptable.

Se cree que la amida presente en la solución de
amoxicilina o sal de amoxicilina forma un complejo solvata-
20 do con la amoxicilina y se han encontrado cantidades apre-
ciables de la amida en la sal cristalina precipitada. Por
tanto estará claro que la amida, debería ser farmacéuticamen-
te aceptable. Entre las amidas apropiadas se incluyen las
de fórmula $RCONR_1R_2$, donde R es un átomo de hidrógeno, o un
25 grupo metilo, y R_1 y R_2 son cada uno un átomo de hidrógeno, o
un grupo metilo o etilo, y urea. Las amidas preferidas para
el procedimiento de la invención son la dimetilformamida y
la dimetilacetamida.

30 La fuente de cationes de metal alcalino o alcali-
notérreo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de



1974

1 los agentes precipitantes usados previamente en la prepa-
ración de, por ejemplo, sales sódicas, potásicas, magnéti-
cas, alumínicas o cálcicas de ampicilina (α -aminobencil-pe-
nicilina) u otras penicilinas semisintéticas. En particu-
5 lar cuando la sal deseada de amoxicilina sea una sal sódica,
la fuente preferida de iones sodio es el 2-etilhexanoato
sódico, y en menor grado metóxido sódico. Usando estos agen-
tes precipitantes y dimetilformamida como amida, la sal só-
dica resultante de amoxicilina contiene corrientemente del
10 12-20% de amida, aunque las proporciones varían en función
del sistema disolvente escogido. Sin embargo, para cual-
quier sistema disolvente en particular, la cantidad de di-
metilformamida detectable en la sal sódica precipitada no
parece variar mucho de lote a lote. Este hecho, junto con
15 otra evidencia del espectro infrarrojo y el aspecto cristalino
no nos lleva a creer que las amidas forman complejos (por
solvatación) con la amoxicilina. Amidas diferentes parecen
proporcionar complejos de diferente contenido amídico, y
algunas amidas no proporcionan complejos muy bien definidos.
20 Sin embargo, cualquiera que sea el mecanismo de acción, la
incorporación de la amida al medio de precipitación propor-
ciona sales de amoxicilina de calidad superior. Cuando se
prepara la sal sódica de amoxicilina usando dimetilformami-
da como amida, encontramos que la sal resultante se obtiene
25 con rendimiento superior, mejor cristalinidad, mayor solubi-
lidad en agua, hidroscofia reducida y estabilidad superior.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención:

EJEMPLO 1

30 Se deseca parcialmente trihidrato de amoxicili-
na (22 g., 0,05 moles) por agitación con metanol durante -



1 media hora (ver Patente Británica 1.286.199). El producto
gelatinoso se filtra y resuspende en 50 mls. de dimetilfor-
mamida (DNF). Se enfría la suspensión entre 5º - 10ºC y se
añade metóxido sódico (solución de metanol al 10% peso/volumen) bajo agitación vigorosa hasta alcanzar un pH final
5 de 9,5. La solución se filtra y se diluye con isopropanol
(100 ml.). Después de una hora el precipitado se recoge por
filtración, se suspende en tolueno, se filtra y finalmente
se lava con tolueno antes de secarlo en una estufa de co-
rriente de aire a 45ºC. El rendimiento es de 16,3 g. y el
10 producto proporciona un análisis químico del 75,3% (como ácido libre).

EJEMPLO 2

15 Una suspensión agitada de trihidrato de amoxicilina
(132 g., 0,3 moles) en una mezcla de isopropanol (1200 ml)
y dimetilformamida (175 ml) se enfría entre 5-10ºC y se tra-
ta gota a gota con una solución de dietilamina (48 ml) en
isopropanol (50 ml) durante 30 minutos.

20 La agitación se continua durante veinte minutos más
y se filtra la solución. Se añade 2-etilhexanoato sódico en
metil isobutil cetona (150 ml. al 36,5% peso/peso, aprox.
0,3 moles) goteando con agitación durante 30 minutos y entre
5-10ºC. El precipitado resultante se recoge sobre un filtro
después de 1,5 horas, se lava con isopropanol (2x200 ml.)
25 y se seca en estufa de corriente de aire a 40ºC para dar 131
g. de la sal sódica de amoxicilina buscada. Se encuentra
que este productos proporciona un rendimiento del 74,9%
(como ácido libre) y que contiene un 16,6% de dimetilforma-
mida por G.L.C.

30



1

EJEMPLO 3

5

10

15

Se suspende trihidrato de amoxicilina (25,5 g.) en una mezcla de etanol (200 ml.) y dimetilformamida (25 ml) con agitación rápida para romper el complejo gelatinoso amoxicilina/etanol (ver Patente Británica 1.286.199) y se enfría en un baño con hielo/agua. Se diluye dietilamina (8,0 ml) con etanol (8,0 ml) y se añade a la suspensión durante 20 minutos. Después de otros 20 minutos de agitación se filtra la solución y se añade de una vez una solución de 2-etilhexanoato sódico en metil isobutil cetona anhidra (26 ml. de solución 2N). Enfriando y rascando la solución turbia resultante, se forma un precipitado (plaquetas cuadradas y racimos) después de 10 minutos. El precipitado se lava con etanol (20 ml) y se seca con aire a 40°C hasta peso constante para dar 13,8 g. (75%) de la sal sódica de amoxicilina buscada. Con un resultado del análisis del 74,9% (como ácido libre) y contiene 16,4% de dimetilformamida (por espectroscopía n.m.r.).

20

EJEMPLO 4

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 usando dimetilacetamida (25 ml) en lugar de dimetilformamida. Se obtiene un rendimiento de 14,6 g. (58%) del correspondiente complejo cristalino, con un resultado del análisis del 74,3% (como ácido libre y un contenido del 13,1% de dimetilacetamida (por espectroscopía n.m.r.).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

1. Un procedimiento para la preparación de un solvato cristalino de una sal de amoxicilina de metal alca-



1

lino o alcalinotérreo, cuyo procedimiento comprende la adición de una fuente de cationes de metal alcalino o alcalinotérreo a una solución de amoxicilina o de una sal de la misma, conteniendo dicha solución una amida farmacéuticamente aceptable.

5

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la amida es de fórmula $RCONR_1R_2$, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_1 y R_2 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

10

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en el cual la amida es dimetilformamida.

15

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en el cual la amida es dimetilacetamida.

20

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la fuente de cationes de metal alcalino es 2-etilhexanoato sódico o metóxido sódico.

25

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN SOLVATO CRISTALINO DE UNA SAL DE AMOXICILINA DE METAL ALCALINO O ALCALINOTÉRREO".

30



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas,

5

Madrid, 14 de Mayo de 1.974

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30