

29 JU



427256

P.- 57.817

42.112-677
Penicillin
Derivatives 23

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D//AGIK

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ANHIDRATO
DE AMPICILINA"

(Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a penicilinas y en particular a una nueva forma de ampicilina, conocida por los distintos nombres de D-(-)- α -aminobencilpenicilina, ácido D-6-(2-amino-2-fenilacetamido)penicilánico, ácido 6-D-(-)- α -aminofenilacetamido penicilánico, ó ácido 6 β -(2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

La ampicilina es un agente antibacteriano valioso y se sabe que existe en varias formas. Una forma comercialmente importante es una forma hidratada, el trihidrato al que se hace referencia más adelante en esta memoria descriptiva como la forma α , pero una forma anhidra ha sido descrita en la Memoria Descriptiva de Patente Británica 1.003.868.

En dicha memoria descriptiva se hace referencia al anhídrido de ampicilina como ampicilina B, y se hará referencia al mismo en esta memoria como la forma γ de la ampicilina.

Una forma adicional de ampicilina se ha descrito en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.160.102. En dicha memoria descriptiva se afirma que esta forma es un anhídrido, y aun cuando su naturaleza exacta es desconocida al mismo tiempo que variable, se cree que es una mezcla de dos o más formas diferentes de ampicilina.

29 JUL



Se ha encontrado ahora sorprendentemente una forma anhidra nueva y distinta de ampicilina, a la que se hará referencia en esta memoria como la forma ζ .

5 La nueva forma ζ de ampicilina es una forma anhidra pura o sustancialmente pura, y posee propiedades importantes o inesperadas comparada con las formas descritas con anterioridad. Así, posee características satisfactorias de estabilidad en el sentido de que es sólo muy ligeramente higroscópica, y es también relativamente muy soluble en agua. La nueva forma es, por ejemplo, más soluble en agua a la temperatura ambiente que la forma γ a que se ha hecho referencia arriba o que la forma α (es decir, el trihidrato de ampicilina).

10

La forma ζ de la ampicilina se caracteriza por su espectro infrarrojo, y por sus características de rayos X. En su espectro infrarrojo hay dos picos netos a aproximadamente 3287 y 3420 cm^{-1} . Estos dos picos tienen una intensidad media, tal como se determina en una papilla de Nujol de la forma ζ de ampicilina utilizando un Espectrofotómetro Infrarrojo Perkin Elmer Modelo 521 utilizando placas de KBr para las papillas. Los dos picos son agudos y están separados, habiendo entre ellos una región de absorbancia mínima similar al nivel de fondo. La forma γ de la ampicilina muestra, por el contrario, por el mismo método, un sólo pico dis-

15

20

25



tintivo intenso en esta región del espectro (es decir, entre aproximadamente 3200 cm^{-1} y 3450 cm^{-1}) a aproximadamente 3335 cm^{-1} .

Las Figuras 1A y 1B de los dibujos que se adjuntan muestran el espectro infrarrojo completo de la forma ζ de la ampicilina tal como se obtiene por el método arriba indicado. Una lista de las frecuencias a las que se observan picos se presenta conforme a convenio en la Tabla siguiente:

10 TABLA I
Picos infrarrojos (cm^{-1}) de las papillas de Nujol de la forma ζ de la ampicilina

| | | |
|----|----------|-----------------|
| | 518 d | 1236 m |
| | 528 p.d. | 1256 m |
| 15 | 573 md | 1320 m |
| | 606 md | 1339 f |
| | 646 md | 1368 m |
| | 663 md | 1377 m \times |
| | 699 f | 1399 f |
| 20 | 746 m | 1458 f \times |
| | 760 m | 1518 mf |
| | 888 md | 1550 p.i.f. |
| | 924 md | 1705 f |
| | 975 md | 1766 mf |
| 25 | 1006 md | 2600 m |



(Tabla I continuación)

Picos infrarrojos (cm^{-1}) de las papillas de Nujol de la forma de la ampicilina

| | | | | | |
|----|------|----|------|---|----------------------------|
| | 1020 | d | 3287 | m | |
| 5 | 1076 | d | 3420 | m | |
| | 1096 | m | | | mf = muy fuerte |
| | 1127 | m | | | f = fuerte |
| | 1157 | m | | | m = medio |
| | 1194 | d | | | d = débil |
| 10 | 1206 | md | | | md = muy débil |
| | | | | | h = hombro o meseta débil. |

* Estos picos incluyen la absorción debida al Nujol a 1376 y 1458.

A fines de comparación, se muestra en las Figuras 2A y 2B de los dibujos que se adjuntan el espectro infrarrojo de la forma γ de la ampicilina (obtenido de acuerdo con el método arriba indicado); asimismo, en la Tabla siguiente se da una lista de frecuencias a las cuales aparecen los picos:

20 TABLA II

Picos infrarrojos (cm^{-1}) de las papillas de Nujol de la forma γ de la ampicilina

| | | | | |
|----|-----|---|------|---|
| | 493 | m | 1179 | m |
| | 520 | d | 1187 | m |
| | 587 | d | 1218 | m |
| 25 | 595 | d | 1236 | m |

29 JUL 1974



(Tabla II continuación)

Picos infrarrojos (cm^{-1}) de las papillas de Nujol de la forma γ de la ampicilina

| | | | | |
|----|------|----|------|-----------------|
| | 645 | f | 1258 | m |
| 5 | 669 | m̄ | 1278 | m |
| | 692 | m | 1309 | m |
| | 730 | m | 1349 | m |
| | 752 | m | 1365 | f |
| | 778 | d | 1381 | mf [⊗] |
| 10 | 801 | md | 1392 | mf |
| | 846 | md | 1458 | mf [⊗] |
| | 873 | d | 1499 | mf |
| | 991 | md | 1525 | mf |
| | 1006 | md | 1582 | f |
| 15 | 1025 | d | 1640 | f |
| | 1076 | m | 1692 | mf |
| | 1125 | m | 1172 | mf |
| | 1147 | m | 2625 | m |
| | 1157 | m | 335 | mf |

20

mf = muy fuerte

f = fuerte

m = medio

d = débil

md = muy débil

25

[⊗] Estos picos incluyen la absorción debida al Nujol a



1376 y 1458.

Se verá que los picos característicos de la forma δ a 3287 cm^{-1} y a 3420 cm^{-1} no aparecen en el espectro de la forma γ .

5 Se apreciará también, mediante una comparación de las Tablas I y II, que el espectro infrarrojo de la forma δ tiene muchos rasgos característicos aparte de los dos picos que aparecen a 3287 cm^{-1} y a 3420 cm^{-1} . Así, por ejemplo, la forma δ muestra también

10 ciertos rasgos característicos en la región de carbonilo del espectro (aproximadamente 1400 cm^{-1} a 1800 cm^{-1}), en particular por el hecho de que el pico situado a aproximadamente 1640 cm^{-1} que está presente en el espectro de la forma γ está ausente en el espectro de la

15 forma δ , y por el hecho de que los picos acusados o muy acusados que aparecen a 1499 , 1525 y 1582 cm^{-1} en el espectro de la forma γ están reemplazados en el espectro de la forma δ por un pico muy acusado que aparece a 1518 cm^{-1} , que tiene un hombro a 1550 cm^{-1} . Asimismo, el espectro de la forma δ presenta un gran

20 número de diferencias claras en la región denominada "huella dactilar" del espectro de aproximadamente 600 cm^{-1} a 1200 cm^{-1} , en particular por lo que se refiere a la presencia de picos acusados a 699 , 760 , 888 y

25 1096 cm^{-1} . Los últimos picos no aparecen en el espectro

29 JUL 1974



de la forma γ , la cual, a su vez, presenta picos acusados a, por ejemplo, 730, 801, y 846 cm^{-1} que no aparecen en el espectro de la forma δ .

5 Las fotografías de polvos mediante rayos X muestran que la forma δ de la ampicilina exhibe separaciones de intensidades características. Los datos de polvos mediante rayos X correspondientes a la forma δ se presentan en la Tabla III a continuación. Las fotografías en las que están basados los datos
 10 fueron tomadas con una cámara Debye-Scherrer de Philips (diámetro de 114,6 mm, montaje Straumanis) utilizando la radiación $K\alpha$ del cobre (filtrada por níquel), $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

TABLA III

15 Datos de polvos de rayos X correspondientes a la forma δ de la ampicilina

| | <u>d(Å)</u> | <u>I</u> | <u>d(Å)</u> | <u>I</u> |
|----|-------------|----------|-------------|----------|
| | 13,76 | fi. | 3,35 | f |
| | 10,88 | m | 3,21 | md |
| 20 | 7,99 | d | 3,09 | m |
| | 6,68 | f | 3,02 | md |
| | 6,05 | md | 2,95 | d |
| | 5,74 | mf | 2,84 | md |
| | 5,46 | mf | 2,74 | m |
| 25 | 5,23 | m | 2,70 | m |



29 JUL 1974

(continuación Tabla III)

Datos de polvos de rayos X correspondientes a la forma δ de la ampicilina

| | | | | |
|----|------|----|------|-----|
| | 4,82 | f | 2,60 | m |
| 5 | 4,59 | d | 2,52 | m |
| | 4,51 | f | 2,42 | di. |
| | 4,39 | md | 2,35 | di. |
| | 4,10 | m | 2,30 | d |
| | 4,02 | md | 2,18 | m |
| 10 | 3,62 | m | 2,13 | di. |
| | 3,50 | d | 1,99 | d |
| | | | 1,92 | d |

fi. = fuertísima

vf = muy fuerte

15 f = fuerte

m = media

d = débil

md = muy débil

di. = debilísima

20 I = intensidad

Las Tablas IV y V siguientes enumeran para fines de comparación las separaciones d y las intensidades de línea obtenidas por la misma técnica para la forma γ y el trihidrato de ampicilina (descrito en esta memoria como forma α de la ampicilina). Estos

25 datos ilustran, una vez más, la naturaleza distinta

29 JUL 1974

de la forma δ .

TABLA IV

Datos de polvos de rayos X correspondientes a la forma

γ de la ampicilina

| | <u>d(Å)</u> | <u>I</u> | <u>d(Å)</u> | <u>I</u> |
|----|-------------|----------|-------------|----------|
| 5 | 11,16 | f | 3,12 | mā |
| | 6,51 | di. | 3,07 | d |
| | 6,13 | mā | 2,98 | m |
| | 5,96 | mā | 2,90 | d |
| 10 | 5,60 | d | 2,80 | d |
| | 5,35 | fi. | 2,74 | d |
| | 5,13 | mā | 2,65 | mā |
| | 4,50 | di. | 2,61 | d |
| | 4,35 | m | 2,56 | di. |
| 15 | 4,27 | d | 2,49 | mā |
| | 4,09 | f | 2,43 | di. |
| | 3,94 | m | 2,38 | di. |
| | 3,86 | f | 2,29 | d |
| | 3,74 | di. | 2,25 | d |
| 20 | 3,62 | di. | 2,18 | d |
| | 3,53 | m | 2,11 | mā |
| | 3,41 | d | 2,05 | mā |
| | 3,34 | d | 2,02 | di |
| | 3,23 | di. | 1,95 | mā |
| 25 | | | | |

29 JUL



TABLA V

Datos de polvos de rayos X correspondientes a la forma α de la ampicilina

| | $d(\text{\AA})$ | I | $d(\text{\AA})$ | I |
|----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| 5 | 12,19 | d | 2,97 | md |
| | 7,80 | di. | 2,91 | md |
| | 7,20 | f | 2,80 | m |
| | 5,84 | mf | 2,73 | d |
| | 5,45 | m | 2,69 | d |
| 10 | 5,11 | m | 2,57 | m |
| | 4,88 | f | 2,51 | m |
| | 4,54 | m | 2,39 | d |
| | 4,43 | m | 2,26 | m |
| | 4,24 | di. | 2,20 | d |
| 15 | 4,07 | d | 2,14 | m |
| | 3,99 | m | 2,10 | d |
| | 3,83 | md | 2,03 | m |
| | 3,74 | f | 1,95 | m |
| | 3,59 | di. | 1,92 | di. |
| 20 | 3,46 | f | 1,87 | di. |
| | 3,29 | f | 1,84 | d |
| | 3,23 | di. | 1,80 | md |
| | 3,15 | di. | 1,78 | md |
| | 3,06 | f | | |

25

En las Tablas IV y V, las abreviaturas tie-



nen los mismos significados que en la Tabla III.

La forma δ de la ampicilina puede considerarse como un anhidrato por el hecho de que, cristalográficamente, está prácticamente exenta de agua. Así, por regla general contiene sólo hasta aproximadamente.2% en peso de agua, y se encontró que las muestras preparadas por los autores de la presente invención contenían usualmente del orden de 1%.

En ensayos realizados por los autores de la invención, se ha encontrado que es posible preparar la forma δ en un alto estado de pureza, esto es, conteniendo no más de 3% en peso de otras formas de ampicilina. Para fines prácticos, la forma δ es por tanto sustancialmente pura.

De lo que antecede, se deduce que la invención se refiere a la nueva forma δ de la ampicilina, y no incluye dentro de su alcance mezclas o composiciones que contengan tanto la forma δ como cantidades importantes (esto es, mayores de aproximadamente 10% en peso) de otras formas anhidras de ampicilina, tales como la forma γ a que se ha hecho referencia arriba. Es decir, que en tanto que la invención incluye ciertamente dentro de su alcance mezclas o composiciones que comprenden la nueva forma δ , éstas deberían estar exentas de cantidades importantes de otras formas anhidras de ampicilina.



No obstante, la invención comprende la ampicilina §
en combinación con otras materias distintas de las res-
tantes formas de ampicilina, tales como vehículos y ex-
cipientes farmacéuticos, medicamentos distintos de la
5 ampicilina, y similares.

Como en el caso de las restantes formas de
la ampicilina, la forma § de la invención posee una
actividad antibacteriana útil y presenta un interés
particular debido a sus características de estabilidad
10 y solubilidad a que se ha hecho referencia anteriormen-
te en esta memoria. Así pues, la invención incluye tam-
bién composiciones farmacéuticas (con inclusión de las
composiciones veterinarias) que comprenden la forma §
de la ampicilina junto con un vehículo o excipiente
15 farmacéutico. La invención incluye también un método
de tratamiento de infecciones bacterianas que compren-
de administrar a un paciente la forma § de la ampici-
lina como se ha definido anteriormente en esta memoria.

La forma § de la ampicilina, objeto de la
20 invención, puede formularse para su administración por
los mismos métodos conocidos para las restantes formas
de la ampicilina.

La nueva forma de ampicilina puede preparar-
se, por ejemplo, calentando rápidamente trihidrato de
25 ampicilina a una temperatura superior a aproximadamente

29 JUN 1974



100°C, p. ej., por encima de 110°C, y preferiblemente entre 120°C y 130°C ó 140°C. El calor puede aplicarse convenientemente poniendo en contacto el trihidrato de ampicilina con un volumen relativamente grande de un líquido adecuadamente caliente.

El volumen de líquido caliente a utilizar en relación con la cantidad de trihidrato de ampicilina dependerá de factores tales como su conductividad térmica y su temperatura, así como del tiempo que se deje en contacto con el trihidrato. Las cantidades adecuadas de líquido se pueden determinar por experimentos preliminares de rutina. Los autores de la invención han encontrado, en general, que es conveniente utilizar al menos 10 ml, y preferiblemente aproximadamente 50 ml, del líquido por gramo de ampicilina.

El líquido tiene que ser, por supuesto, uno que hierva a la temperatura a la que se desea calentar el trihidrato de ampicilina o por encima de dicha temperatura, y que sea químicamente inerte para la ampicilina.

El líquido debería ser inmisible con el agua, es decir, por ejemplo, un líquido en el que el agua sea soluble en una proporción no mayor de aproximadamente 0,03% peso/vol. Por supuesto, debería ser un líquido en el cual la ampicilina sea insoluble o sólo muy

29 JUN 1974

ligeramente soluble, o que se disuelva sólo lentamente (referido al tiempo durante el cual la ampicilina está en contacto con dicho líquido). Se ha encontrado que existen muchos líquidos de este tipo adecuados para el fin propuesto, en particular hidrocarburos líquidos (en cuya expresión se incluyen los hidrocarburos sustituidos, siendo los sustituyentes, por ejemplo, átomos de halógeno). Se apreciará que la naturaleza química exacta del líquido es indiferente, con tal que éste sea inerte para la ampicilina e inmiscible con el agua como se ha indicado arriba. Ejemplos de líquidos adecuados son decalina, n-decano, dec-1-eno, bromobenceno, m-diclorobenceno, t-butilbenceno, l-bromohexano, bromociclohexano, n-octano y xileno. Los autores de la invención prefieren la utilización de decalina como tal líquido.

Se ha encontrado que los líquidos que se acaban de mencionar pueden utilizarse a cualquier temperatura adecuada, y en algunos casos hasta a sus puntos de ebullición, pero, como se ha indicado arriba, por regla general son totalmente satisfactorias temperaturas de 120°C a 130°C ó 140°C.

El tiempo durante el cual el trihidrato de ampicilina permanece en contacto con el líquido caliente puede ser muy breve. Con los líquidos arriba mencio-

29 JUL 1974



nados, se ha encontrado que puede ser suficiente un tiempo de contacto de 5 segundos, aun cuando pueden utilizarse tiempos más largos (p. ej., hasta 30 minutos). Por supuesto, es deseable que el tiempo de contacto se reduzca a un mínimo a fin de evitar daños en el anillo de β -lactama. El contacto puede efectuarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, se ha encontrado conveniente poner el trihidrato sobre un filtro (p.ej., un embudo de vidrio sinterizado) y verter luego el líquido caliente sobre el filtro. Después de ello, el líquido puede simplemente dejarse pasar a través del filtro, o bien puede aspirarse a través del mismo (es decir, mediante vacío) al final del período de contacto.

La nueva forma de ampicilina puede prepararse también efectuando el calentamiento rápido de la forma Δ aisladamente considerada en un recipiente herméticamente cerrado, como por ejemplo en un calorímetro de exploración diferencial, a velocidades de, por ejemplo, 64°C/minuto o mayores. Como en el método antes descrito, la velocidad necesaria de calentamiento requerida para producir la forma deseada se puede determinar fácilmente por experimentos sencillos.

Como se encuentra corrientemente en casos de polimorfismo, la preparación de la forma deseada

29



puede verse afectada desfavorablemente por la presencia de cantidades traza de impurezas, y tales impurezas deberían eliminarse previamente, en caso necesario. El trihidrato utilizado en la producción de la forma δ ,
5 por consiguiente, es preferible que se haya preparado o regenerado recientemente, por ejemplo mediante precipitación o recristalización. Esto puede efectuarse, por ejemplo, disolviendo el trihidrato de ampicilina en un ácido (p. ej. un ácido mineral tal como el ácido
10 clorhídrico) o en una base (p. ej. una base inorgánica tal como hidróxido de sodio o una base orgánica tal como trietilamina) y ajustando después de ello el pH a aproximadamente 5 para reprecipitar el trihidrato. De un modo análogo, el trihidrato se puede disolver en un
15 ácido y añadirse luego una base para dar un pH alcalino antes de ajustar el pH a 5 con un ácido.

Si bien los autores de la invención no desean que ésta se vea limitada por consideraciones teóricas, los experimentos realizados en relación con los métodos
20 arriba descritos para la preparación de la nueva forma de ampicilina han conducido a aquéllos a creer que la forma nueva es el anhídrido termodinámicamente estable por encima de un punto de transición de $105 \pm$ aproximadamente 5°C . Las condiciones prácticas para la obtención
25 de la forma δ no están dictadas exclusivamente, según

29 JUL 1964



se cree, por consideraciones termodinámicas, y así
por ejemplo, se cree que es necesario calentar el
material de partida de un modo suficientemente rápido
para evitar la formación de la forma γ de la ampici-
5 lina, la cual no se convierte por sí misma con faci-
lidad en la forma δ deseada. Los experimentos reali-
zados han llevado también a creer que la transición
de la forma α a la forma δ debería tener lugar en
contacto con vapor de agua en una proporción no infe-
10 rior a la presión parcial que existiría en equilibrio
con la forma α a la temperatura de que se trate. Así,
se cree que el efecto del calentamiento de la forma
 α en un líquido inmiscible con el agua o en un reci-
piente cerrado herméticamente, es asegurar que la am-
15 picilina se caliente en contacto con vapor de agua;
en el caso de los líquidos, se cree que el vapor de
agua queda retenido alrededor de la ampicilina. A las
temperaturas en cuestión, esta presión parcial de
equilibrio en la zona de reacción no será mayor que la
20 presión del vapor de agua saturado, y a una temperatura
de, por ejemplo aproximadamente 110°C, dicha presión
no será probablemente, muy diferente de la presión de
saturación; así, la conversión puede efectuarse conve-
nientemente en contacto con vapor de agua saturado a la
25 temperatura de que se trate, es decir a una presión

29 JUL 1974



parcial de al menos $0,42 \text{ kg/cm}^2$ manométricos, y preferiblemente a aproximadamente $0,98 \text{ kg/cm}^2$ manométricos. Por consiguiente, se apreciará que puede decirse que el método de la invención comprende calentar la forma

5 α de la ampicilina a una temperatura superior a aproximadamente 100°C en presencia de vapor de agua en una zona de reacción saturada a dicha temperatura, con lo cual se produce la nueva forma de ampicilina. Los experimentos realizados por los autores de la invención, han conducido a éstos a creer que pueden utilizarse otras técnicas de transmisión de calor que proporcionen las condiciones necesarias para la formación de la forma δ , como por ejemplo la técnica consistente en suspender la forma α en un estado finamente dividido en una corriente de gas caliente saturado con

10 vapor de agua, p.ej. utilizando un lecho fluidizado de la forma α y una corriente adecuadamente caliente de vapor de agua saturado, tal como a 120°C y a una presión de vapor de agua de $0,98 \text{ kg/cm}^2$. La corriente de

15 gas puede estar diluida opcionalmente con un diluyente gaseoso inerte tal como nitrógeno.

20

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de la forma δ de la ampicilina.

25

EJEMPLO 1

29 JUL. 1974



5 Se disolvió trihidrato de ampicilina (5,0 g) en HCl 0,1 M (50 ml). Se ajustó el pH a 1 (con HCl conc.), se filtró la solución, se ajustó el pH a 6,6 por adición de trietilamina, y se llevó después nuevamente a 5,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar durante 30 minutos, se filtró la mezcla, se lavó con agua fría y se secó al aire a 35° durante 16 horas, para dar 3,9 g de trihidrato de ampicilina regenerado ($\frac{27}{D} + 255^{\circ}$, \underline{c} 0,282 H₂O).

10 La ampicilina preparada de este modo (5 g) se puso en un embudo de filtración de vidrio sintetizado de 7,5 cm. Se calentó decalina (250 ml) a 120° y se vertió en el embudo. La mezcla se agitó con una espátula durante 10 segundos y se aplicó seguidamente vacío. La filtración duró 5 segundos. El producto se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó a 55° bajo vacío. Se obtuvieron 4,3 g (99% del rendimiento teórico) de un polvo blanco (cuyo color, medido en un Tintómetro Lovibond utilizando una solución al 10% peso/vol en amoníaco 1,0 N en cubeta de 2 cm, fue: 0,2Y, 0,2R).

25 El espectro infrarrojo del producto era idéntico al que se muestra en el dibujo que se adjunta, y demostraba que el producto contenía una proporción de la forma δ no inferior al 97%.

EJEMPLO 2

Se repitió la preparación descrita en el Ejemplo 1 con decalina y cierto número de otros líquidos a 140°C, utilizando 0,5 g del trihidrato regenerado y 25 ml del líquido con un tiempo de contacto de 10 segundos. Los resultados se resumen en la Tabla siguiente.

TABLA VI

| | <u>Líquido</u> | <u>% de forma β producido</u> |
|----|------------------|--|
| 10 | decalina | >97 |
| | n-decano | >97 |
| | dec-1-eno | >97 |
| | 1-bromohexano | >97 |
| | bromociclohexano | >97 |
| 15 | n-octano | >97 (120°C) |
| | xileno | 95 |

EJEMPLO 3

Se repitió el Ejemplo 1 utilizando trihidrato de ampicilina recientemente preparado en lugar del material regenerado. Se agitaron ácido 6-aminopenicilánico (21,6 g) en cloruro de metileno (225 ml), trietilamina (28 ml) y dimetilanilina (13,9 ml) durante 15 minutos a la temperatura ambiente, y se enfrió luego a 10°C. Se añadió dimetildiclorosilano (12 ml) durante 10 minu-

29 JUL 1974

tos (a una temperatura de 10 a 15°), se calentó a
reflujo durante 1 hora, se enfrió luego a 10°C, y
se añadió dimetilanilina 1,9 HCl (1,05 g en 5 ml de
CH₂Cl₂). La mezcla se enfrió a 5°C, y se añadió clor-
5 hidrato de cloruro de fenilglicilo (21,9 g, de 94%
de pureza) en una sola vez, agitando luego a 5°C du-
rante 3,5 horas. Se añadió agua fría (250 ml) y se
agitó durante 10 minutos, después de lo cual se fil-
tró a través de Clarcel Flo (coadyuvante de filtra-
10 ción del tipo de la tierra de diatomeas). Se separaron
las capas y la capa orgánica de color amarillo pálido
se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa total se
enfrió a 10°C, y se añadió metilisobutilcetona (50
ml). Se elevó el pH desde 1 a 2,5 a 10°C con NaOH 10
15 M (en cantidad aproximada de 3 ml) y se agitó durante
10 minutos, con lo que se produjo la cristalización.
Se llevó luego lentamente el pH a 5,1 durante 30 mi-
nutos por adición gota a gota de NaOH 10 M. La mezcla
se mantuvo a 4°C durante una noche, y el producto se
20 recogió por filtración, se lavó con agua enfriada con
hielo (100 ml), y con metilisobutilcetona (2 x 100 ml),
y se secó en una estufa con tiro de aire a 37°C.

El rendimiento de trihidrato de ampicilina
fue del 82%. El trihidrato se convirtió en la forma S
25 de la ampicilina como en el Ejemplo 1, y dió también un

29 JUL. 1974



producto que contenía no menos de 97% de la forma β .

EJEMPLO 4

5 Se encapsuló ampicilina α regenerada y finamente molida (2,7 mg) en un recipiente para muestras volátiles herméticamente cerrado (Perkin-Elmer).

10 La muestra se llevó en un calorímetro de exploración diferencial Perkin-Elmer, modelo DSC 1B, desde una temperatura inicial de 330°K (57°C) hasta 410°K (137°C) a una velocidad de exploración de 64°/min en el intervalo 8 y con una velocidad del gráfico de 120 mm/min. Se observó una transición endotérmica a 383°K (110°C). Después de dicha operación, un espectro infrarrojo de la muestra demostró que la misma era
15 la forma β de la ampicilina en una proporción superior al 97%.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 15 de Junio de 1.973, bajo el Número 28690/73 (Provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

29 JUL 1954



5

- REIVINDICACIONES -

10 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un anhidrato de ampicilina, procedimiento que comprende calentar trihidrato de ampicilina a una temperatura superior a aproximadamente 100°C en una zona de reacción en presencia de vapor de agua saturado a dicha temperatura, con lo cual se forma un anhidrato de ampicilina cuyo espectro infrarrojo se caracteriza por dos picos acusados y separados de intensidad media a aproximadamente 3287 y 3420 cm^{-1} .

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el trihidrato se calienta a

25

29 JUL 1974



una temperatura superior a 110°C.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el trihidrato se calienta a una temperatura de 120°C a 130°C.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que el trihidrato se calienta por contacto con un líquido caliente inmiscible con el agua, que es químicamente inerte para la ampicilina y no disuelve a la misma.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el líquido es un hidrocarburo líquido en el cual el agua es soluble en una cantidad no mayor de 0,03%.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el líquido es decalina.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el líquido es n-decano, dec-1-eno, bromobenceno, m-diclorobenceno o t-butilbenceno.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el líquido es 1-bromohexano, bromociclohexano, n-octano o xileno.

25 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que el trihidrato se calienta en un recipiente herméticamente

29 JUL.



cerrado.

5 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en el que el trihidrato de ampicilina se ha preparado recientemente por regeneración.

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4ª, 6ª ó 7ª, en el que el trihidrato de ampicilina se ha preparado recientemente por regeneración.

10 12ª.- Un procedimiento para la preparación de un anhidrato de ampicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

29 JUL. 1974.

Madrid,

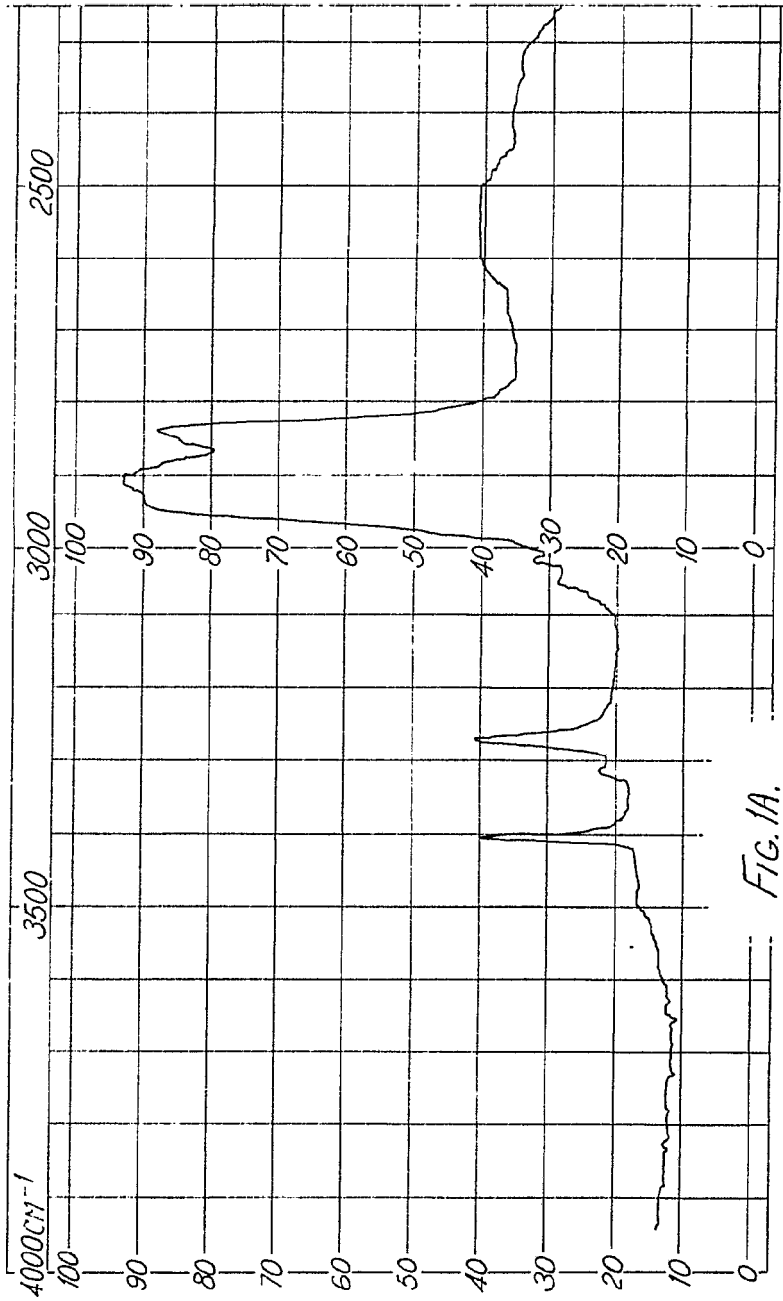
P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Foder

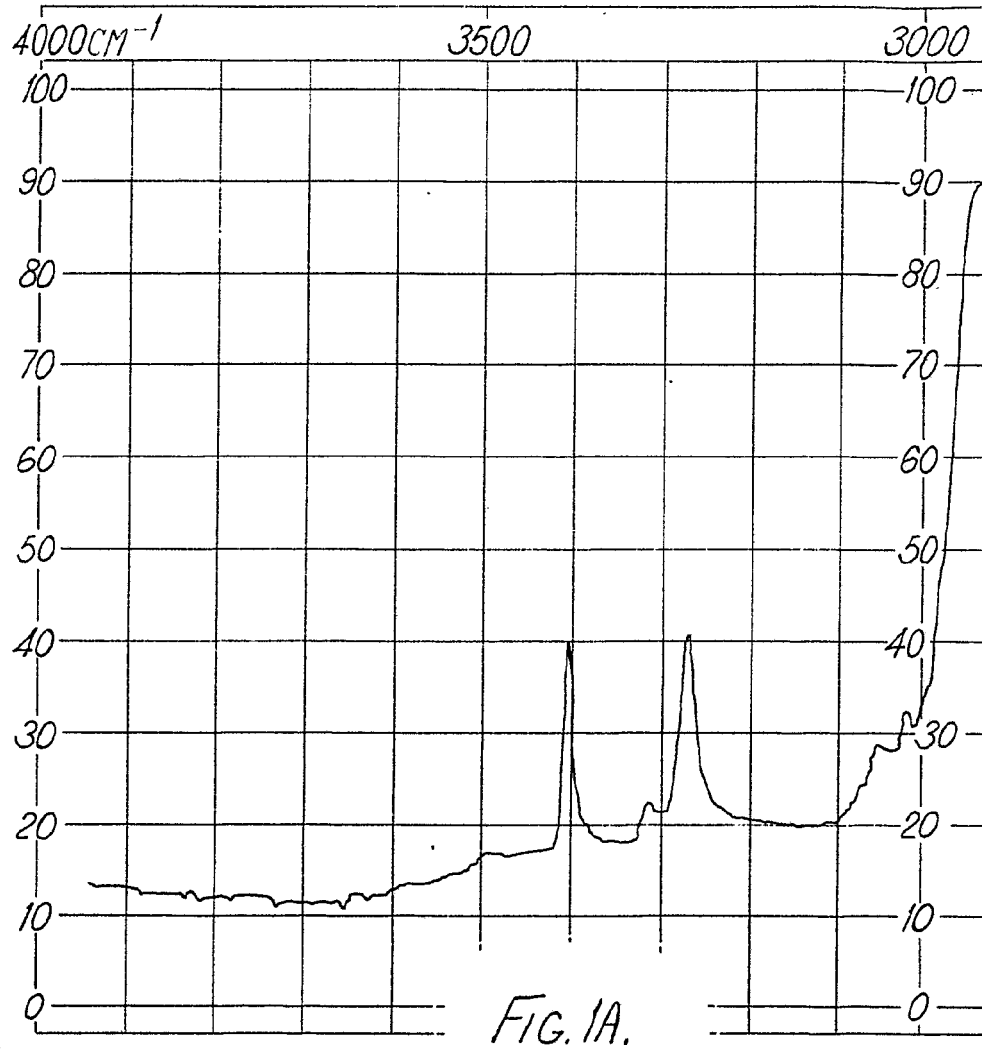
22.7.74/RTA.-



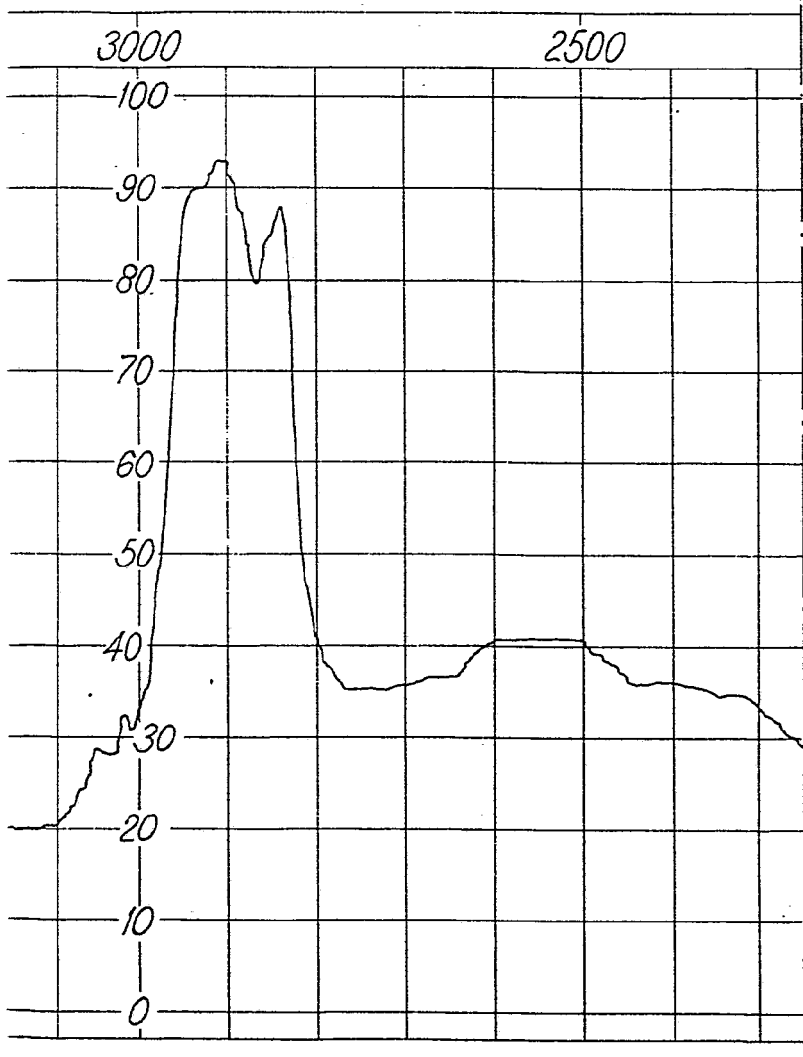
29 JUN 1957



Fernando de Eizaburo
Per. Poder.



29 JUN 1974



Fernando de Elizaburu
Per Podar.

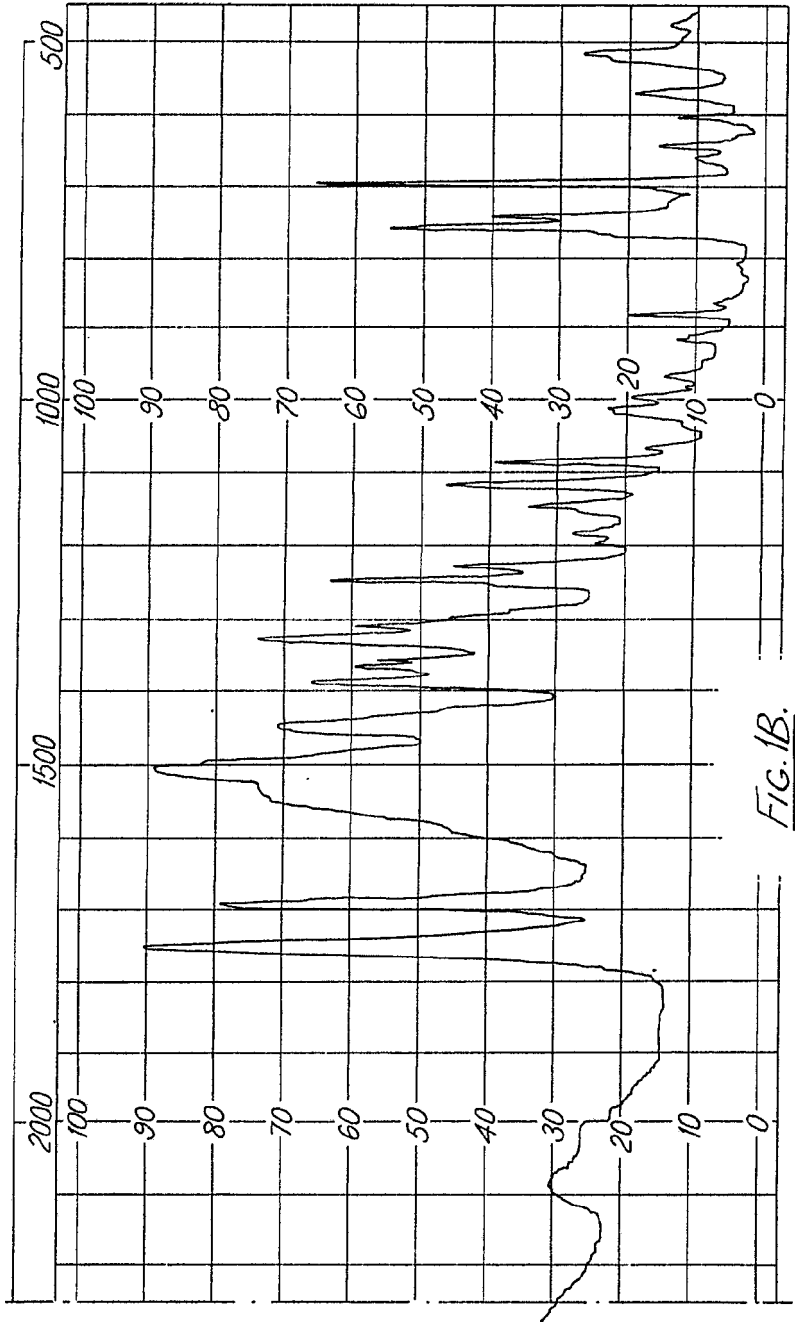
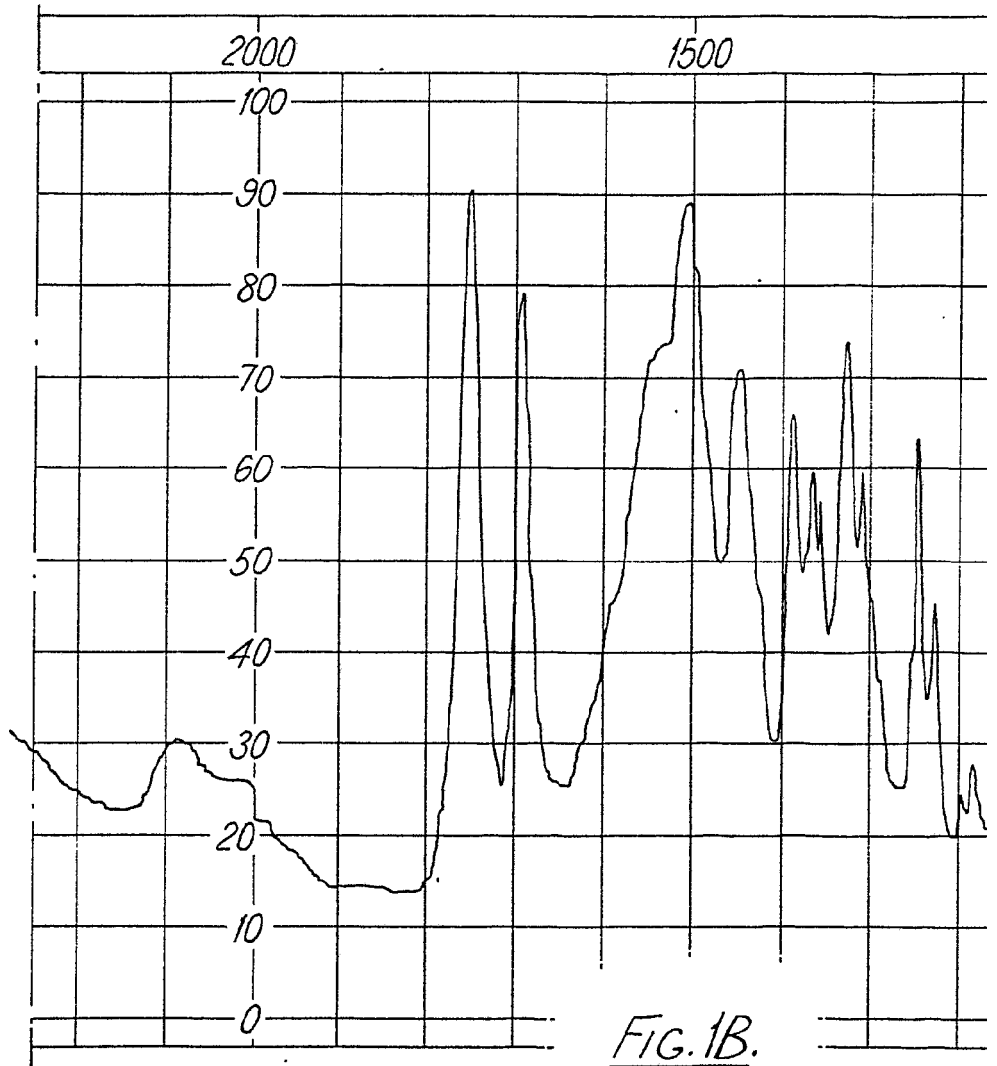
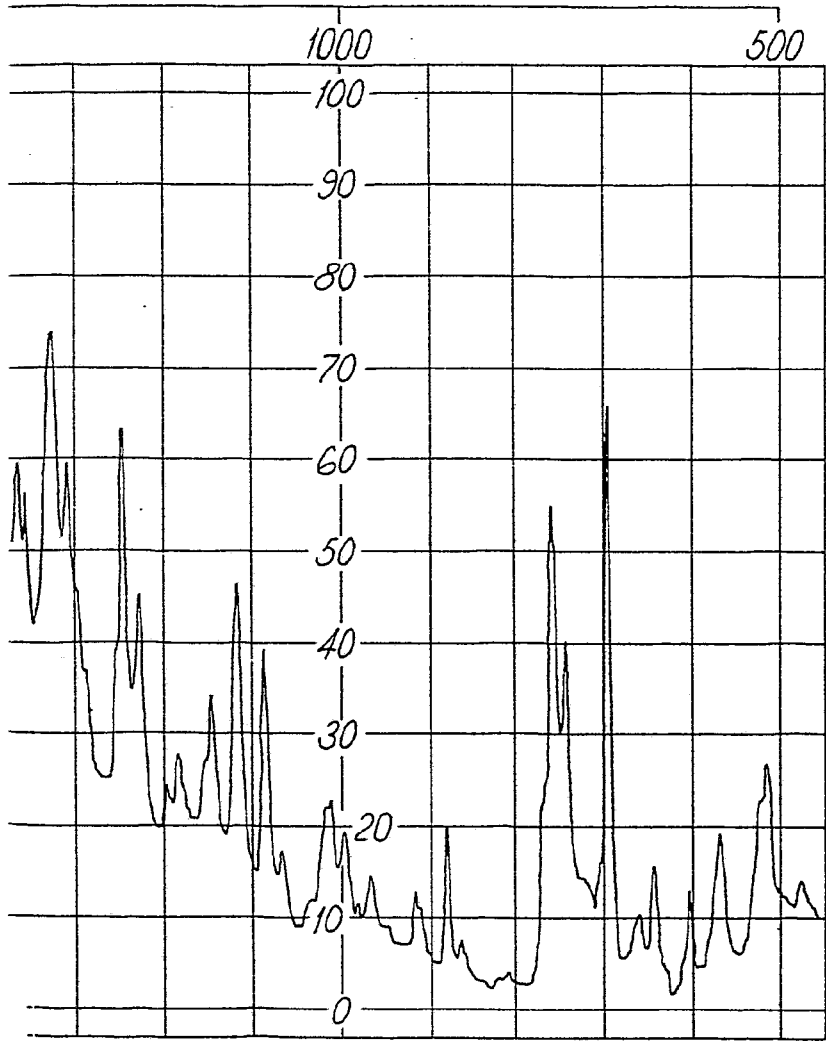


FIG. 1B.

Formentor de Elzaburgo
Per Poder



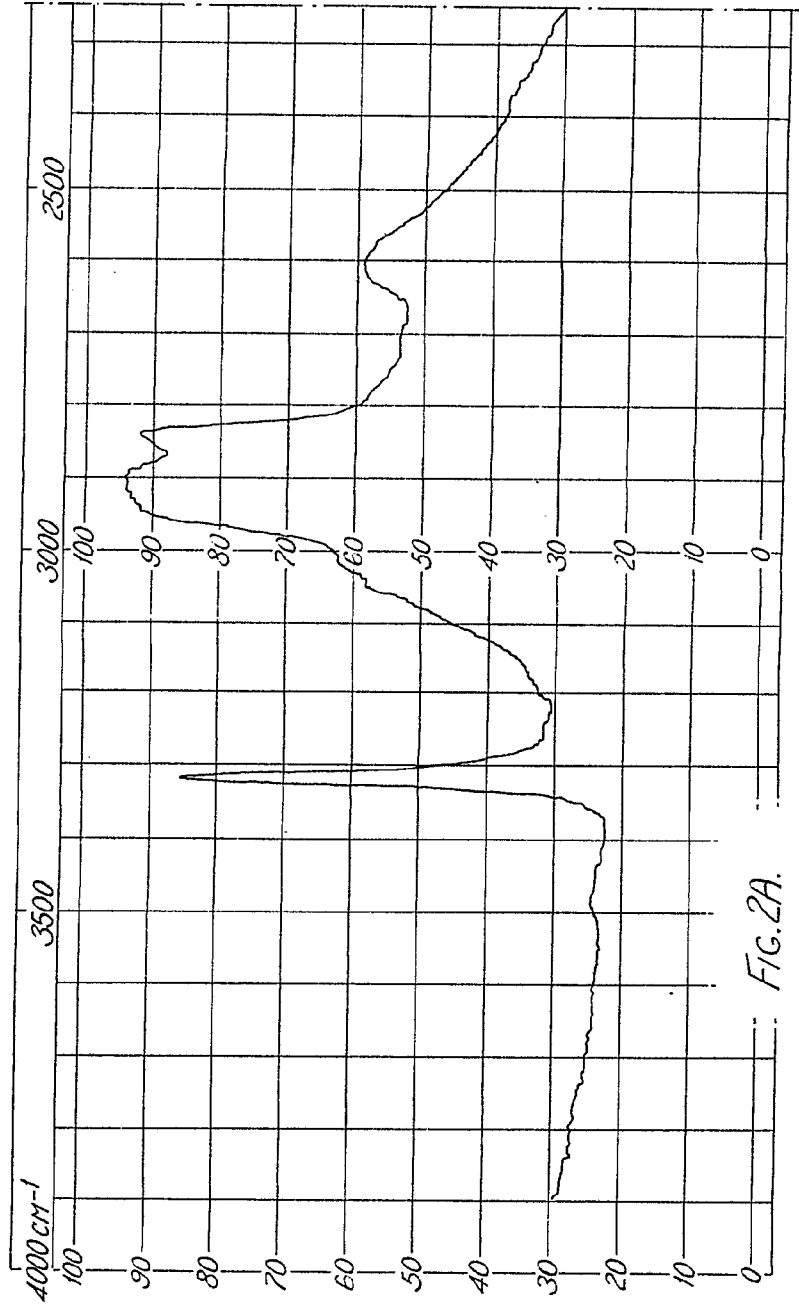
29 JU



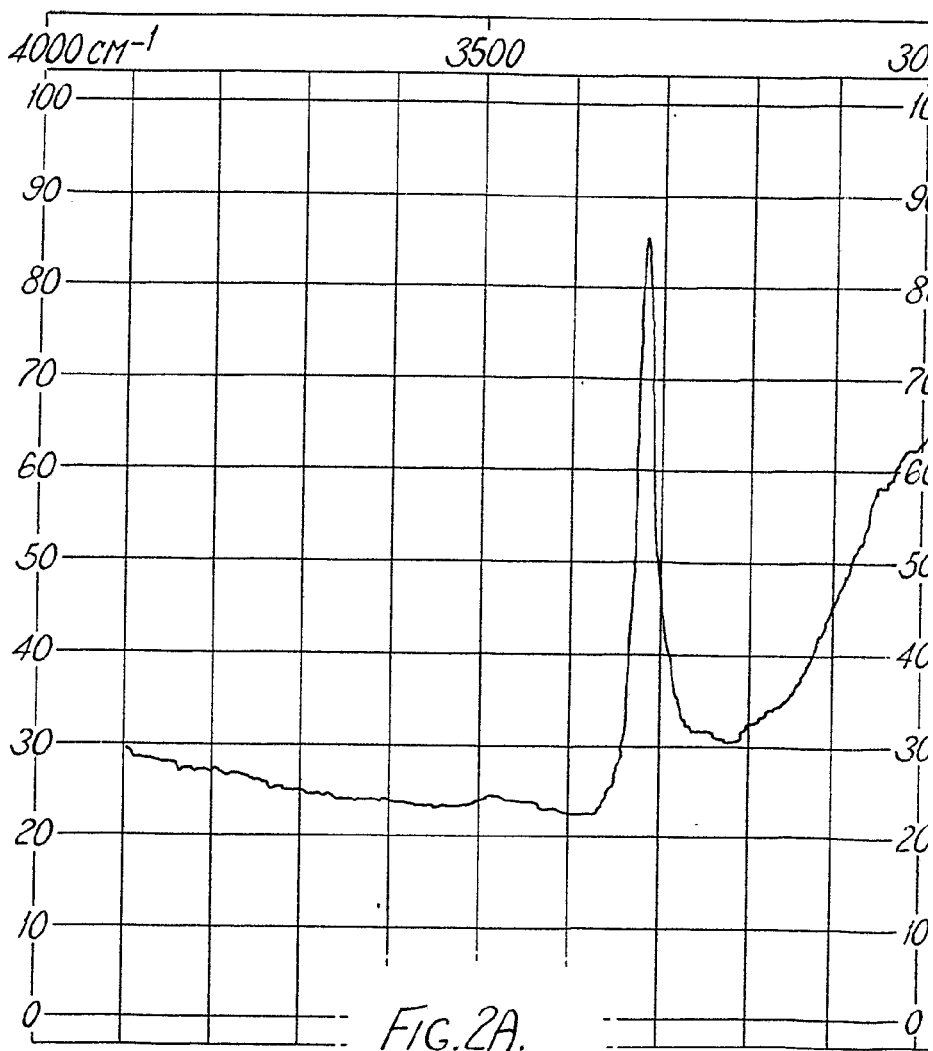
Fernando de Elzaburo
Per Poder.



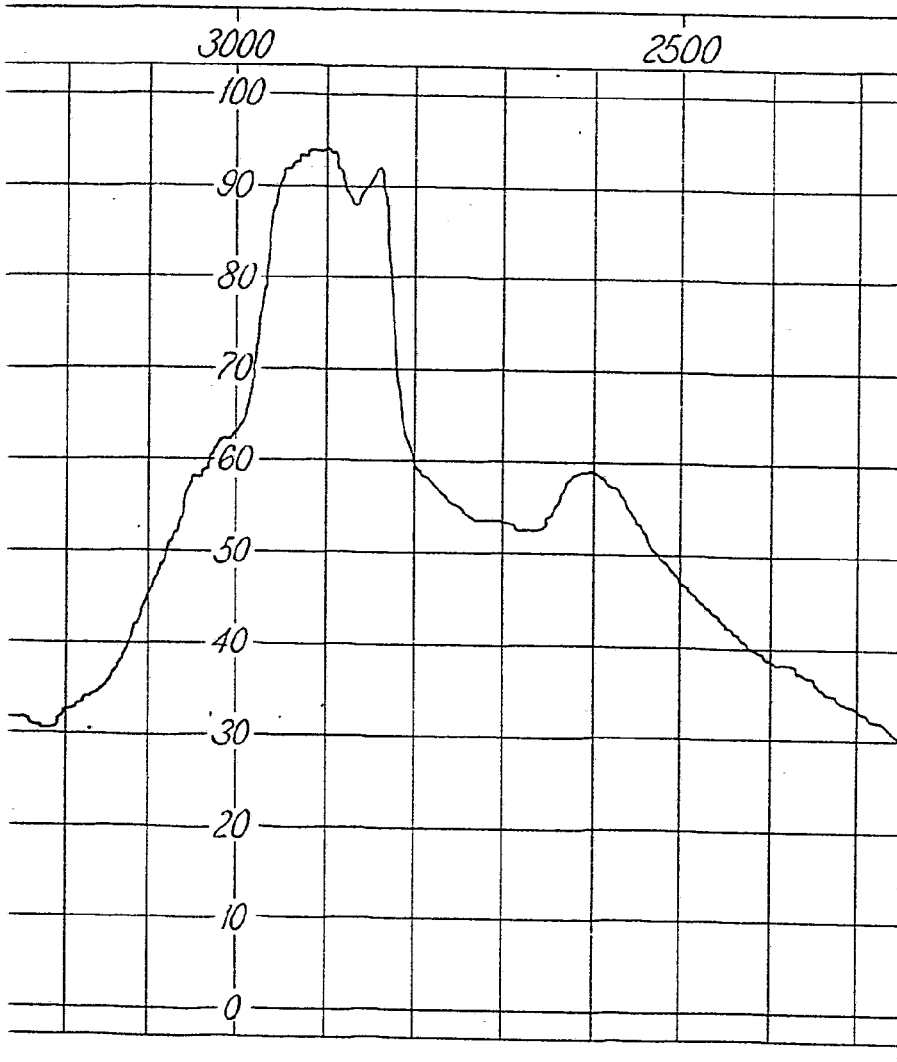
29 JUL. 1971



Fernando de Elizabur
Per. P. O. C.



29 JUL. 1974



Fernando de Elzaburo
Per Poder.

29 JUL 1954

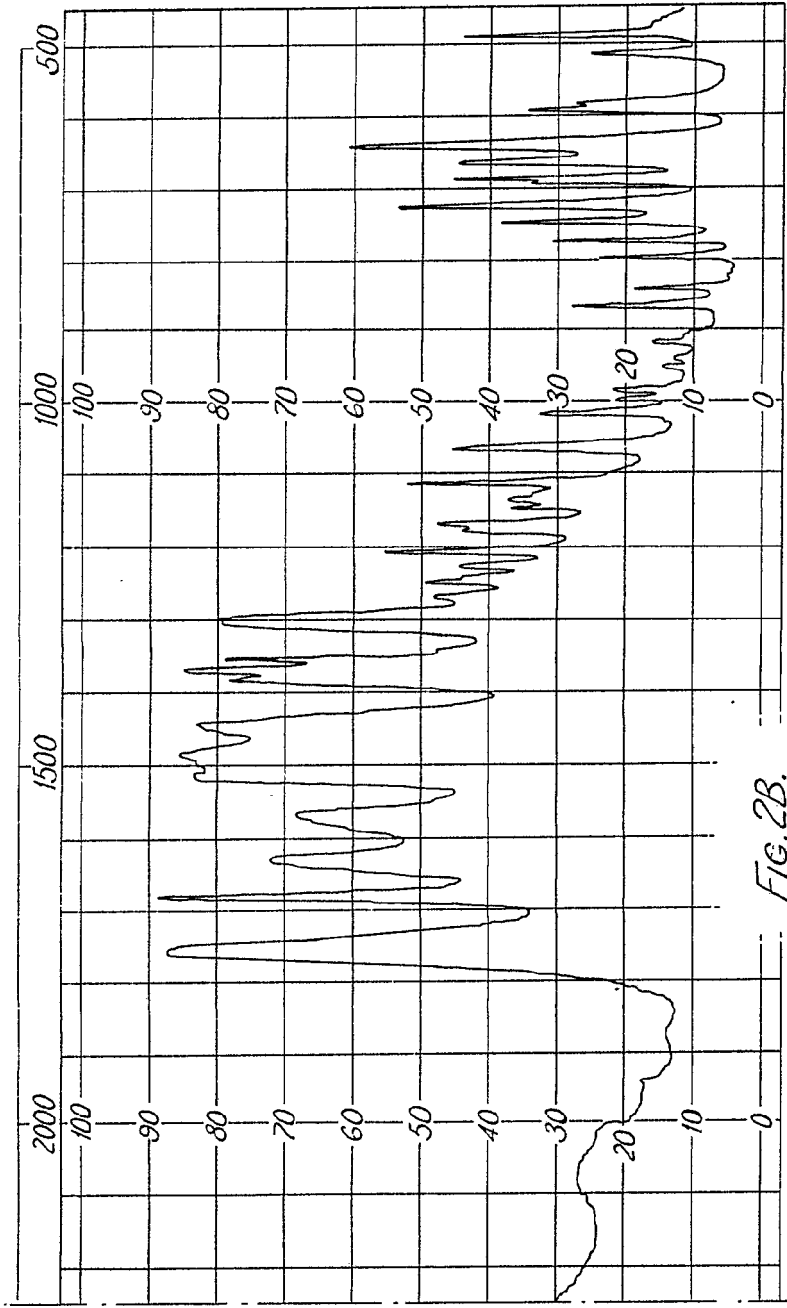
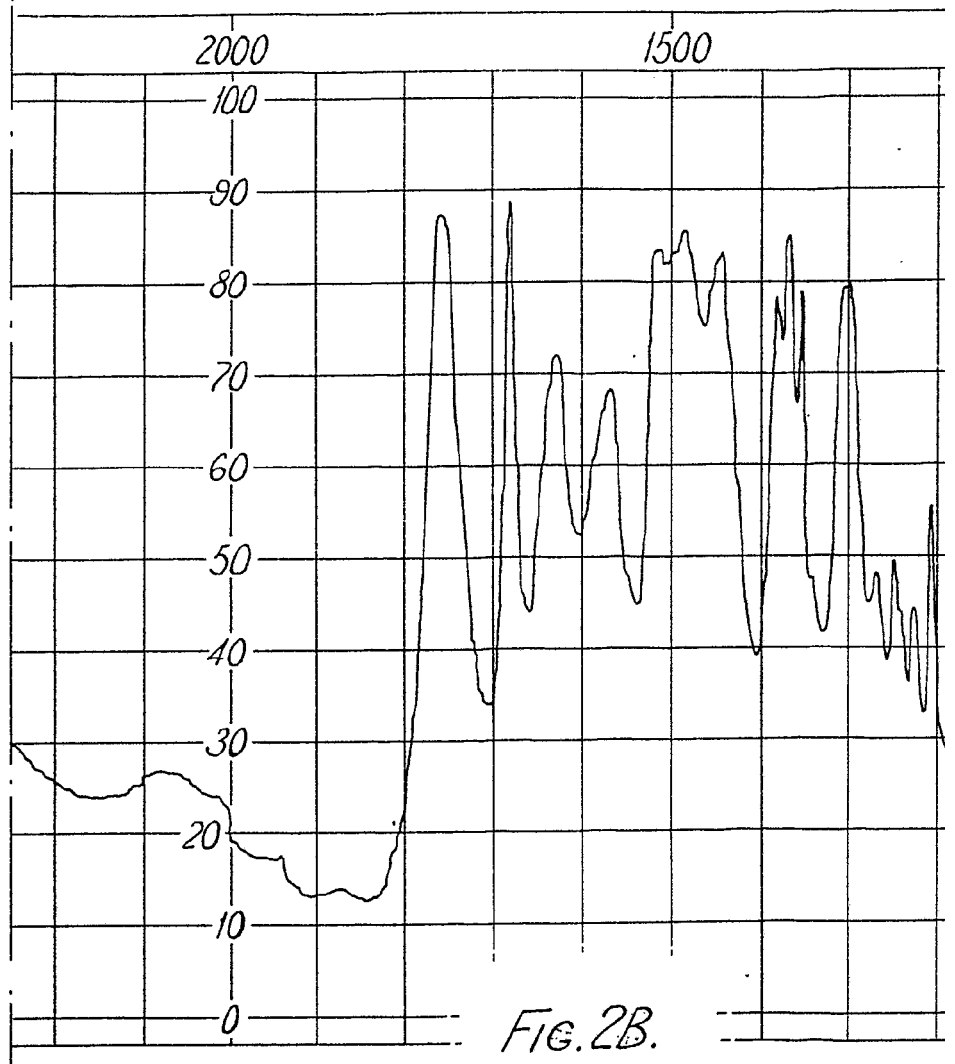
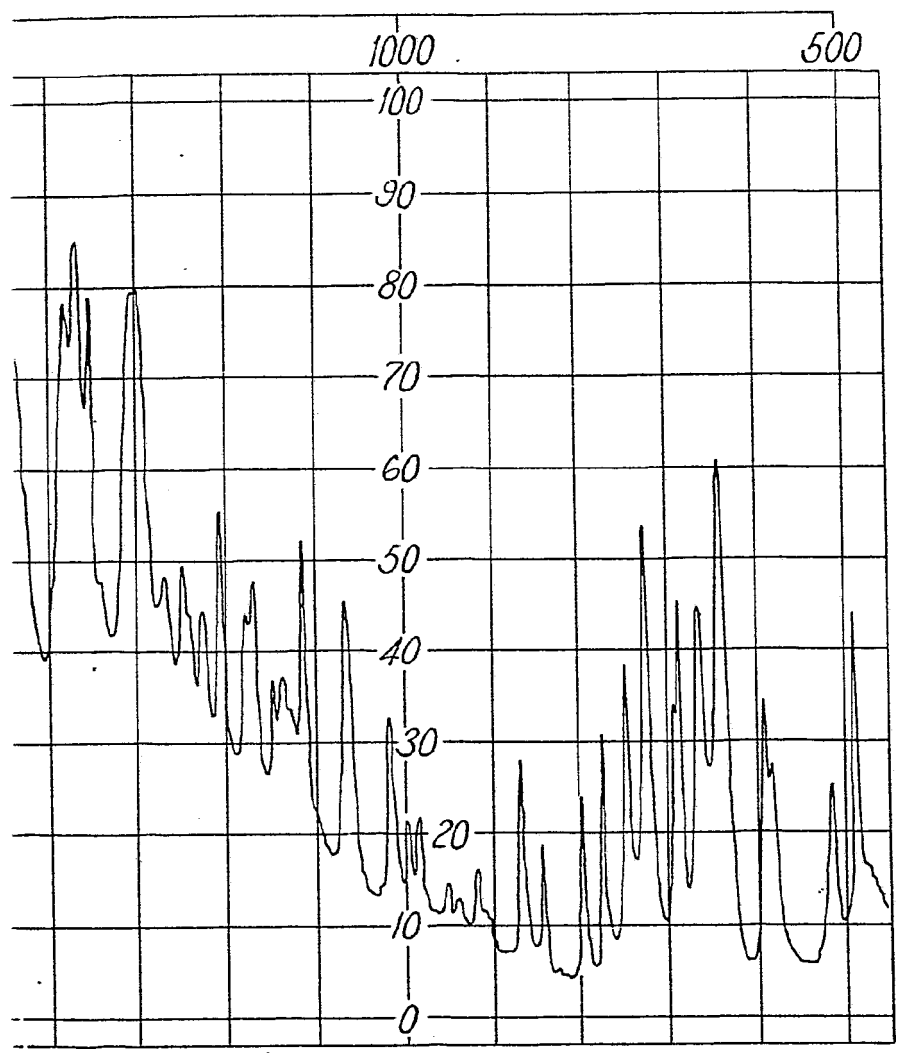


FIG. 2B.

Fernando de Elzaburu
Per. Poche



29 JUL 1997
10 50
11 00
11 30
12 00
12 30
13 00
13 30
14 00
14 30
15 00
15 30
16 00
16 30
17 00
17 30
18 00
18 30
19 00
19 30
20 00
20 30
21 00
21 30
22 00
22 30
23 00
23 30
24 00



Fernando de Elzaburu
Per Poder.
Fernando de Elzaburu