

434756

4756

Int. CIA. 207D 499/00//A6/K

MEMORIA DESCRIPATIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INTRODUCCION por diez años.

A favor de

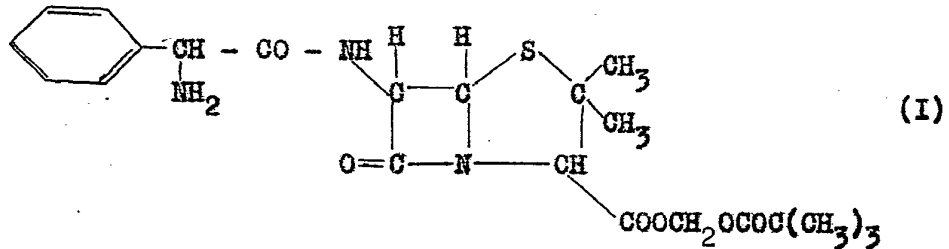
JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad
española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

p o r :

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO BENCIL PENI-
CILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO".

El invento se refiere a D(-) α -aminobencil penicilinato de pivaloil oximetilo, que tiene por fórmula:



en una nueva forma, es decir, en forma cristalina, procedimien-
to para la fabricación de D(-) α -amino bencil penicilinato de

- 5.- pivaloil oximetilo cristalino y mezclas farmacéuticas que con-
tengan este D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oxime-
tilo.

El D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo
en su forma libre es una base que lleva la libre denominación

- 10.- internacional recomendada de "Pivampicilina". Debido a un malen-
tendido que frecuentemente se observa en la literatura química,

se suele emplear a menudo, sin embargo, la denominación de "pi-
vampicilina" para designar, por ejemplo, el hidrócloruro de

D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo. Debe

- 15.- hacerse constar expresamente que en el caso que nos ocupa la
designación de "pivampicilina" se emplea en su verdadera forma
arriba citada correspondiente a la denominación internacional
recomendada.

La pivampicilina, su fabricación y empleo, se describen en

- 20.- la patente inglesa nº 1.215.812 de la titular de la misma. Sin
embargo, la pivampicilina en forma cristalina no ha sido objeto
de descripción hasta el presente, y hasta la fecha no han tenido

éxito los intentos de conseguir este compuesto en forma crista-
lina, pese a que algunas de sus sales fácilmente pueden crista-

- 25.- lizar con ácidos.

Se ha descubierto ahora la posibilidad de obtener pivampicilina libre en forma cristalina.

La pivampicilina cristalina se caracteriza por su espectro IR (fig. 1) y espectro de rayos X (fig. 2). Sobre todo, se caracteriza el compuesto por el hecho de que en su espectro IR presenta bandas de absorción a 3360, 3310, 1765-1745 y 1680 cm^{-1} y tiene un P.F. de 115-117°C.

Además, este compuesto se caracteriza por su solubilidad en distintos disolventes, como se ve por la siguiente tabla I.

T A B L A I

Solubilidad a la temperatura ambiente (unos 25°C):

| Disolvente | mg. Pivampicilina/ml. de solución |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Agua | 0,1 |
| Metanol | >500 (descomposición) |
| Etanol | 40 |
| Isopropanol | 12 |
| Isopropiléter | 1 |
| Acetonitrilo | 450 |
| Ciclohexano | 0,15 |
| Petróleo ligero (P.E. 60 a 80°C) | 0,02 |
| Eter | 10 |

35.- La pivampicilina cristalina tiene, según esto, una solubilidad bajísima en el agua y es, por tanto, idóneo para la fabricación de suspensiones, por ejemplo, para una aplicación en pediatría. Además, la pivampicilina cristalina tiene también una densidad más elevada, con lo cual se puede emplear también para

40.- la fabricación de unidades de dosis de pequeño formato, por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc.

Otro objetivo del presente invento consiste en crear un procedimiento para la fabricación de pivampicilina cristalina.

45.- En el procedimiento, conforme el invento, la pivampicilina cristalina se obtiene a partir de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo no cristalino o disuelto, en presencia de líquidos orgánicos, de agua o de mezclas de estas materias a una temperatura de menos de 50°C.

50.- Conforme a una adecuada forma de realización del invento, se obtiene la pivampicilina no cristalina o una solución de la misma neutralizando una sal de pivampicilina con una base orgánica o inorgánica.

55.- Si en la forma de realización arriba citada se emplea una base orgánica, podrá ésta formar una parte del citado medio de cristalización.

60.- Por ejemplo, el hidrocioruro de pivampicilina puede fácilmente disolverse o suspenderse en líquidos orgánicos, agua o mezclas de tales materias, y entonces añadiéndole una base inorgánica u orgánica se neutraliza dando lugar a la formación cristalina deseada.

65.- Como líquidos pueden emplearse alcoholes alifáticos, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol; éter de petróleo y fracciones con punto de ebullición más alto; ciclohexano; dietiléter, éter de diisopropilo; acetato de etilo; acetona; sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida; dioxano y acetonitrilo.

70.- Para la neutralización pueden emplearse la mayoría de las bases inorgánicas, como hidróxidos alcalinos, hidróxidos alcalino-térreos, carbonatos alcalino-térreos o bicarbonatos alcalino-térreos, fosfatos alcalino térreos, acetatos alcalino-térreos o sus sales correspondientes con ácidos orgánicos débiles. Pueden emplearse también amoníaco, carbonato amónico o carbonatos.

Como bases orgánicas adecuadas pueden citarse la trietilamina, la trietanolamina, la dimetilbencilamina, la diisopropile-

75.- tilamina, la dietilamina, si bien, también pueden emplearse resinas básicas de intercambio de iones.

Hay que hacer constar que al mismo tiempo puede haber una precipitación de la pivampicilina cristalina y de una sal de la base, que se utiliza en el procedimiento, con el ácido contenido en la sal de pivampicilina. En este caso se obtiene por filtración la pivampicilina cristalina deseada, eliminándose con agua la sal indeseada. Si por otra parte se emplea una resina de intercambio de iones, se deja pasar una solución de una sal de pivampicilina a través de la resina de intercambio de iones para eliminar el ácido, y después se precipita de la solución la pivampicilina cristalina.

Otra forma de realización puede ser hidrogenando catalíticamente una solución de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo en un disolvente adecuado, formándose pivampicilina, la cual se obtiene una vez que se haya separado de la disolución el catalizador. Así, por ejemplo, puede obtenerse la pivampicilina cristalizada evaporando o precipitando mediante incorporación de un segundo disolvente adecuado. El D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo es un compuesto conocido cuya fabricación se describe en la patente inglesa num. 1.215.812, si bien, en este procedimiento pueden emplearse otros intermedios en los cuales el grupo amino de la cadena lateral o está protegido o está sustituido por un grupo que fácilmente puede conducir a un grupo amino. Así, por ejemplo, la pivampicilina cristalina puede obtenerse hidrogenando un compuesto en el que el grupo amino, por ejemplo, está protegido por un benciloxicarbonylo, por un derivado de éste o por un trifenilmetilo, según se describe detalladamente en la patente británica nº 1.215.812.

En otra nueva forma de realización se obtiene la pivampicilina no cristalina o una solución de la misma mediante un cambio,

105.e en el que el ácido de la sal de pivampicilina empleado como material de partida se aleja con ayuda de uno de los cambios conocidos, con los que pueden combinarse ácidos, como por ejemplo, añadiendo hidrácidos a epóxidos con formación de halohidrinas.

Otro objetivo del invento es la creación de una mezcla farmacéutica con un contenido de pivampicilina cristalina para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Como es sabido, se emplean preferentemente medicamentos en forma cristalina, ya que esta forma es, por ejemplo, más estable que la forma amorfa. Además, la forma cristalina de un medicamento suele ser necesaria para cumplir los requisitos oficiales respecto a la pureza de drogas.

Por tanto, la pivampicilina clínica se utiliza actualmente en forma de su hidrocioruro cristalino que es fácilmente soluble en agua. Otras sales, como el p-toluensulfonato, que es débilmente soluble en agua, están asimismo propuestas para fines medicinales. Tales sales tienen, sin embargo, un desagradable sabor amargo, por cuyo motivo se administran en forma de cápsulas o tabletas, por ejemplo con un revestimiento, pero no en forma de suspensiones, para empleo en pediatría, ya que es extremadamente difícil disfrazar el sabor amargo en preparados farmacéuticos.

Se echó de ver ahora que la pivampicilina cristalina se puede emplear ventajosamente en preparados medicinales, pues no tiene sabor amargo alguno y, cosa sorprendente, es no obstante un compuesto estable con una notable absorción.

La preparación cuya composición se describe en el ejemplo 20 tiene, como se pone de relieve con ayuda de análisis químicos, una estabilidad que corresponde a una reducción de actividad del orden de magnitud del 5% a lo largo de un período de tiempo de dos años, si se almacena este preparado a una humedad relativa del 40%. Es sorprendente, además, que si el preparado se mezcla

con agua, puede almacenarse con satisfactoria estabilidad durante dos semanas en un armario frigorífico.

140.- Sobre todo constituye un objetivo del presente invento poner a disposición del público un medio farmacéutico que puede emplearse para el tratamiento de enfermedades infecciosas y tiene, por consecuencia, un nivel de ampicilina en la sangre relativamente alto, en cuyo caso, esta mezcla utiliza la pivampicilina cristalina sola o combinada con otras sustancias activas con un soporte sólido y/o sustancias adicionales.

145.- El citado preparado se suministró a cinco adultos que se prestaron voluntariamente al ensayo, y como puede verse por la tabla II adjunta, el preparado produjo altas concentraciones de suero y dió lugar a una elevada eliminación de orina, como se ve por los valores expuestos para las concentraciones y la eliminación de orina.

150.- En esta tabla se indican las concentraciones de suero en mcg/ml. y la eliminación de orina en porcentaje de la dosis suministrada de ampicilina en los cinco individuos voluntariamente sometidos al ensayo después de una toma oral de 10 ml. de "suspensión de pivampicilina por vía oral" con un contenido básico de pivampicilina correspondiente a 250 mg. de ampicilina.

155.-

T A B L A II

| Personas del ensayo | h después del suministro | | | | | | | Eliminación de orina | | |
|---------------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|----------------------|------|------|
| | Concentraciones en suero | | | | | | | 0-6 | 6-24 | 0-24 |
| | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | | | |
| 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 |
| Media | 3,0 | 4,9 | 7,5 | 3,3 | 1,7 | 0,80 | 0,23 | 79 | 2,4 | 82 |

- En el preparado citado, la relación de sustancias activas terapéuticas a la sustancia portadora y a la sustancia añadida puede oscilar entre el 1% y el 95% del preparado, referido al
- 160.- paso. El preparado en cuestión puede expendirse o bien en una forma farmacéutica de suministro, como tabletas, píldoras o grageas, o en envases de medicina, como cápsulas. Para la elaboración de la mezcla pueden emplearse sustancias portadoras farmacéuticamente utilizables, orgánicas o inorgánicas, sólidas
- 165.- o líquidas, muy adecuadas para suministro enteral. Como sustancias portadoras figuran la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, grasas vegetales y animales, gomas, polialquileglucol u otras sustancias portadoras conocidas para medicamentos.
- 170.- Además, el preparado puede contener, como ya se dijo arriba, otras sustancias activas farmacéuticas que pueden emplearse adecuadamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas junto con la pivampicilina cristalina, igual que otros antibióticos, de los cuales cabe mencionar especialmente el 6- $\left[\text{hexahidro-} \right.$
- 175.- $\left. \text{1H-azepina-1-yl} \right)$ -metilenamino $\left. \right]$ -penicilinato de pivaloil oximetilo y otros 6-derivados de ácido aminopenicilánico, que se mencionan en la patente británica nº 1.292.590.
- Tales derivados del ácido amidinopenicilánico tienen un fuerte efecto antibacteriano, especialmente contra bacterias
- 180.- gram negativas, y se pueden utilizar en forma de ácidos libres y de sus sales atóxicas, si bien en los preparados, según el invento, pueden emplearse en forma de sus aciloximetilésteres.
- En los preparados arriba citados, la proporción de derivado de ácido amidinopenicilánico a la pivampicilina cristalina
- 185.- es del orden de 5 al 95%.

Las mezclas farmacéuticas con arreglo al invento están pre-

vistas principalmente para una aplicación por vía oral y, sobre todo, en forma de una suspensión para empleo en pediatría; sin embargo, estas indicaciones no deben considerarse en modo alguno limitadoras para el presente invento.

190.-

El compuesto químico pivampicilina puede tender, en condiciones apropiadas, a una polimerización o modificar de otro modo su estructura, y es muy sorprendente que la pivampicilina cristalina se haya mostrado ahora como un elemento notable y

195.- mejorado de mezclas farmacéuticas.

Sobre la base de los siguientes ejemplos, que en modo alguno deberán considerarse como restrictivos y de los cuales pueden tomarse pormenores de las formas de realización, se explica en detalle el invento.

200.- Ejemplo 1: A una mezcla de 50 ml. de agua, 10 ml. de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 3,5 ml. de éter de dietilo, se añadió, agitando lentamente a una temperatura ambiente, una solución de 5,0 g. de hidrocloreuro de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil, oximetilo en una mezcla de 75

205.- ml. de agua y 5,2 ml. de éter. El precipitado cristalino se filtró y lavó con agua y éter de dietilo para obtener pivampicilina. El espectro IR de este compuesto se representa en la figura 1.

210.- Ejemplo 2: Se fabricó pivampicilina con una adición dosificada de soluciones acuosas de hidrocloreuro de pivampicilina (solución A) a 500 ml. de una solución acuosa al 7% de éter de dietilo agitando a 25°C, en cuyo caso el valor pH se mantuvo a 6,0 hasta 6,5.

215.- Solución A: 100 g. de hidrocloreuro de pivampicilina y 200 ml. de agua con un contenido de 14 ml. de éter de dietilo.

Solución B: 20 g. de bicarbonato sódico en 200 ml. de agua
con un contenido de 14 ml. de éter de dietilo.

220.- Terminada la adición se agitó la mezcla durante una nueva
media hora. El producto cristalino se separó mediante filtra-
ción y se lavó con 600 ml. de agua y 200 ml. de éter de dieti-
lo. Tenía después de secado al aire un P.F. de 115-116,5°C.

225.- Ejemplo 3: A una solución de 10 g. de hidrocloreuro de pivampi-
cilina en 50 ml. de agua y 3,5 ml. de éter de dietilo, que se
agitó fuertemente, se le incorporó una solución de 2 g. de bi-
carbonato sódico en 20 ml. de agua. La adición terminó al cabo
de unos 20 - 30 min. y luego se siguió agitando la mezcla du-
rante otros 30 minutos. El producto cristalino se filtró, lavó
con 60 ml. de agua y 20 ml. de éter de dietilo y dió después
230.- de secarlo al aire pivampicilina con P.F. 114-116°C.

Ejemplo 4: Una solución fuertemente agitada de 200 g. de bicar-
bonato sódico en 8 l. de agua destilada y 1,4 l. de acetonitri-
lo se adicionó con cristales de pivampicilina (20 g.) fabricada
de antemano. En el curso de una hora aproximadamente se le in-
235.- corporó, a la temperatura ambiente, 1 kg. de hidrocloreuro de
pivampicilina disuelto en 4 l. de agua. La cantidad añadida se
disminuyó durante los primeros 15 minutos.

Se filtró la mezcla y el residuo se lavó con una solución
de isopropanol/agua (1 : 4,5 l.), después con 2,5 l. de isopre-
240.- panol y finalmente con 2,5 l. de hexano (pureza técnica, punto
de ebullición 50 a 70°C). La pivampicilina cristalina obtenida
de esta manera se dejó secando al aire durante la noche a la
temperatura ambiente.

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

245.- Pureza: 102,4% (análisis yodométrico, standard: hidrocloreuro
de pivampicilina).

En este y en los ejemplos siguientes se determinó en un polarímetro la rotación específica mediante solución de pivampicilina (100,0 mg.) en metanol (5,0 ml. 99%). Después de la solución de la sustancia se llenó el medidor hasta la marca con
250.- CLH O, 1 N.

Similares resultados se obtuvieron cuando se empleó en la citada manera de trabajar en vez de acetonitrilo acetona, acetato de etilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

Ejemplo 5: Se agitó fuertemente una solución de 200 g. de bicarbonato sódico en 8 l. de agua y 2 l. de isopropanol y se adicionaron 20 g. de cristales de pivampicilina. Durante una media hora se disolvió a la temperatura ambiente 1 kg. de hidrocloreto de pivampicilina en 4 l. de agua y se añadió 1 l. de isopropanol. Durante los primeros 15 minutos se disminuyó la cantidad
255.- añadida.
260.-

Se filtró la mezcla y se lavó con una solución de isopropanol/agua (1 : 4,5 l.), después con 2,5 l. de isopropanol y finalmente con 2,5 l. de hexano (punto de ebullición 50 - 70°C). La pivampicilina cristalina obtenida de esta manera se secó al
265.- aire durante la noche a la temperatura ambiente.

$$\left[\alpha \right]_D^{20} : 215'7^{\circ}.$$

Pureza: 100,4% (análisis yodométrico, standard: hidrocloreto de pivampicilina).

También se pueden obtener grandes cantidades de pivampicilina cristalina si en vez del isopropanol arriba citado se emplean como disolventes n-butanol, n-propanol, etanol y metanol.
270.-

Ejemplo 6: Una mezcla de 50 ml. de agua, 50 ml. de éter de diisopropilo, 2 g. de bicarbonato sódico y 10 g. de ácido úrico, que se agitó fuertemente, se adicionó con una solución de 10 g. de hidrocloreto de pivampicilina en 40 ml. de agua. La adición
275.- terminó al cabo de 20 a 30 minutos y la mezcla se siguió agitan-

do otros 30 minutos.

La pivampicilina cristalina se filtró y lavó con 60 ml. de agua y 20 ml. de éter de diisopropilo.

- 280.- Ejemplo 7: Se suspendieron en 250 ml. de ciclohexano 25 g. de hidrocloreuro de pivampicilina. Después se añadieron 4,0 g. de carbonato amónico y 0,25 de cristales de pivampicilina. Después de agitar fuertemente durante $1\frac{1}{2}$ h. se añadieron 125 ml. de agua y después se filtró la mezcla y el resto (residuo) se lavó con 150 ml. de agua y 150 ml. de ciclohexano. La pivampicilina obtenida de esta manera se secó al aire.

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

Resultados semejantes se obtuvieron al sustituir el ciclohexano/carbonato amónico empleado en este ejemplo con éter de diisopropilo/carbonato amónico, hexano/amoníaco o éter de diisopropilo/amoníaco.

- 290.- Ejemplo 8: 750 g. de hidrocloreuro de pivampicilina se suspendieron en 6750 g. de hexano (pureza técnica, P.F. 60 a 80°C), con un contenido de 750 ml. de isopropanol. La suspensión se agitó bien y en el curso de unos 60 minutos se adicionó con 247 g. de trietanolamina, que se había mezclado con 375 ml. de isopropanol. Después se emplearon 75 ml. de isopropanol más para lavados de los conductos.

- 295.- Se continuó la agitación durante 30 minutos y después se agregaron 3750 ml. de agua (valor pH de la fase acuosa 7 aprox.). Al cabo de 30 minutos se filtró la mezcla y el sólido se lavó con 300.- 7500 ml. de agua, 1500 ml. de isopropanol (-10°C) y 4000 ml. de hexano (P.F. 60 a 80°C). La pivampicilina cristalina obtenida de esta manera se secó a la temperatura ambiente.

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

Pureza: 99,0% (análisis yodométrico, standard: hidrocloreuro de pivampicilina).

305.- En la utilización del procedimiento arriba citado se obtuvieron buenos resultados incluso cuando en vez de hexano se empleó éter de diisopropilo y la trietanolamina se sustituyó con dietanolamina, trietilamina, dietilamina o n-propilamina.

Ejemplo 9: Se dispersaron 10 g. de hidrocioruro de pivampicilina en 50 ml. de isopropanol. Después se añadieron, agitando, a la temperatura ambiente, 3,4 ml. de diisopropiletilamina a gotas, formándose entonces una solución clara. Esta se dejó 2 h. a 0°C en reposo y después se filtró la pivampicilina cristalina y se lavó con algo de isopropanol y éter de diisopropilo.

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} : + 217,2^{\circ}$$

Pureza: 99,1% (análisis yodométrico, standard: hidrocioruro de pivampicilina).

Ejemplo 10: Una mezcla de 1 l. de agua destilada, con un contenido de 40 g. de bicarbonato sódico y 1 l. de éter de diisopropilo, fuertemente agitada, se adicionó con 4 g. de cristales de pivampicilina. Después, en el curso de 30 minutos se agregaron, a la temperatura ambiente, 200 g. de hidrocioruro de pivampicilina en 800 ml. de agua. Después de agitar durante 15 minutos más, se filtró y el residuo se lavó con 1250 ml. de agua y 800 ml. de éter de diisopropilo. Después de secar suficientemente al aire durante un período de 24 horas se obtuvo la pivampicilina cristalina.

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} : + 215,8^{\circ}$$

Pureza: 99,3% (análisis yodométrico, standard: hidrocioruro de pivampicilina).

330.- Empleando el mismo procedimiento de trabajo, pero sustituyendo el bicarbonato sódico con fosfato disódico, se obtuvieron resultados similares.

Ejemplo 11: A una mezcla de 200 g. de hidrocioruro de pivampicilina en 2 l. de agua y 1 l. de éter de diisopropilo se le
335.- agregaron, agitando fuertemente, 4 g. de cristales de pivampicilina.

En el curso de 30 minutos se le agregaron a la temperatura ambiente 59,7 g. de trietanolamina en 300 ml. de agua (valor pH en el producto final 6,7 a 6,9). Se continuó agitando durante
340.- 15 minutos más y se filtró la mezcla. Después siguió un lavado a fondo con 1,25 l. de agua y finalmente con 600 ml. de éter de diisopropilo, obteniéndose entonces pivampicilina cristalina con P.F. 113 - 115°C.

$$\left(\alpha \right)_D^{20} : + 216^{\circ}$$

Ejemplo 12: A una mezcla de 250 ml. de agua que contenía 10 g.
345.- de bicarbonato sódico y 250 ml. de hexano (punto de ebullición 60 a 80°C), se le agregaron, agitando suficientemente, 15 ml. de n-butanol y 1 g. de pivampicilina cristalina. Luego, en el curso de una hora, a la temperatura ambiente, se disolvieron 50 g. de hidrocioruro de pivampicilina en 200 ml. de agua. Se filtró la
350.- mezcla y el residuo se lavó con 250 ml. de isopropanol/agua (1 : 4), 150 ml. de isopropanol y 300 ml. de hexano (P.E. 60 a 80°C). Después de secar al aire, a 25°C durante la noche, se obtuvo pivampicilina cristalina, con P.F. 114°C.

$$\left(\alpha \right)_D^{20} : 219,1^{\circ}$$

Ejemplo 13: Se disolvieron en 250 ml. de agua 12,7 g. de hidrocioruro de pivampicilina. Luego se agregaron, agitando intensamente, 500 ml. de éter dietílico y 10 g. de bicarbonato sódico. Las capas formadas se separaron unas de otras y se extrajo la fase etérea con 250 ml. de agua helada. Después de secar sobre sulfato magnésico se evaporó parcialmente en el vacío la solución
355.- de éter, formándose entonces un precipitado cristalino, incoloro de la composición deseada que recogido en un filtro se lavó con
360.-

éter dietílico y se secó.

P.F. 113 - 115°C.

$[\alpha]_D^{20}$: 223,8° (c = 1 en 0,1 N-HCl).

Espectro IR (Kbr, 0,5%): 3360, 3310, 1765 - 1745, 1680 cm^{-1} .

| | | | | | |
|-------|---|-------|------|------|-------|
| 365.- | Análisis: | C | H | N | S |
| | Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: | 57,00 | 6,30 | 9,07 | 6,92% |
| | Hallado: | 56,97 | 6,34 | 8,90 | 7,05% |

Ejemplo 14: 13,1 g. de pivampicilina tosilato hidrato se agitó con 50 ml. de isopropanol a 0°C, añadiéndose entonces gota a gota 3,45 ml. de di-isopropiletilamina. Al cabo de 30 minutos se separó mediante filtración el precipitado cristalino, se lavó con 25 ml. de isopropanol y 50 ml. de hexano (P.E. 60 a 80°C) y después se secó al aire. Se obtuvo pivampicilina cristalina con P.F. 114 - 116°C.

370.- Ejemplo 15: 13,1 g. de pivampicilina tosilato hidratado se suspendieron en 50 ml. de t-butanol. Agitando, se agregaron después 2,75 ml. de trietilamina. La solución clara formada se agitó durante una hora, produciéndose entonces un precipitado. La pivampicilina cristalina formada se separó mediante filtración, se lavó con 25 ml. de t-butanol y 50 ml. de hexano (P.E. 60 a 80°C) y se secó al aire.

380.- Ejemplo 16: A 0°C se agregaron 10 g. de hidrocloreuro de pivampicilina a 40 ml. de óxido de propileno y se dejó la solución durante 20 horas a 0°C. Después se eliminó al vacío el óxido de propileno y el residuo se agitó con 40 ml. de isopropanol. El producto cristalino se filtró, se lavó con 25 ml. de isopropanol y 50 ml. de hexano (P.E. 50 a 70°C) y finalmente se secó al aire.

385.- Ejemplo 17: Se hizo pasar nitrógeno a través de una solución de 390.- 9,8 g. de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo

en una mezcla de 50 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de isopropanol. Después se agregaron 5 g. de un catalizador de carbón de madera-paladio y se hizo pasar a través de la mezcla, agitando continuamente a 0°C durante una hora una corriente de hidrógeno.

395.- El catalizador fué filtrado y del filtrado se eliminó, por evaporación en el vacío, una parte del acetato de etilo. Después se añadieron 100 ml. de isopropanol y el volumen fué disminuído finalmente a 50 ml., produciéndose entonces lentamente una cristalización de pivampicilina. Este compuesto se separó mediante

400.- filtración, se lavó con isopropanol y se secó al aire. P.F. 113-116°C.

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

Ejemplo 18: Fabricación de tabletas, que contenían en cada caso 0,324 g. de pivampicilina.

| | <u>Componentes</u> | <u>g.</u> |
|-------|----------------------|-----------|
| 405.- | Pivampicilina | 324 |
| | Lactosa | 91 |
| | Polivinilpirrolidona | 7 |
| | Almidón de maiz | 50 |
| | Talco | 25 |
| 410.- | Estearato magnésico | 3 |

La pivampicilina y la lactosa fueron tamizadas con un cedazo con una amplitud de malla de 0,833 mm. y se mezclaron entre sí durante 15 minutos. Después se humedeció la mezcla con una solución acuosa de polivinilpirrolidona y la masa humedecida se cribó con ayuda de un cedazo de una amplitud de malla de 1,651 mm., secándose después a 38°C. Tan pronto como el agua se evaporó, se rompieron los granulados en una criba de amplitud de malla de 1,9 mm. y se mezclaron con almidón de maiz, el talco y el estearato de magnesio. El granulado se comprimió empleando

415.-

420.- do macho de 16/32 pulgadas y matrices, convirtiéndolo en table-

tas de 0,50 g. de peso, obteniéndose de tal manera 1000 tabletas, cada una de las cuales contenía 0,324 g. de pivampicilina.

Ejemplo 19: De los componentes que se indican a continuación, se fabricaron las cápsulas:

| | | |
|-------|-----------------------|-----------|
| 425.- | <u>Componentes:</u> | <u>g.</u> |
| | Pivampicilina | 324 |
| | Estearato de magnesio | 3 |
| | Talco | 17 |

Los componentes mencionados se tamizaron mediante una criba con una amplitud de malla de 0,25 y se mezclaron entre sí durante 15 minutos. Se llenó la mezcla en cápsulas de gelatinas nº 0 (Parke Davis & Co.), empleándose a este fin una máquina de llenar cápsulas semiautomática, sacudida por un vibrador. Cada cápsula contenía 344 mg. de la mezcla y ésta contenía en cada caso 324 mg. de pivampicilina.

Ejemplo 20: Se fabricó una mezcla para suspensiones para vía oral para una aplicación práctica en pediatría, que contenía por dosis los siguientes componentes:

| | | |
|-------|---|----------|
| 440.- | Pivampicilina | 126 mg. |
| | Carboximetilcelulosa | 15 mg. |
| | Sorbitol | 2000 mg. |
| | Sustancias agregadas para dar sabor, etc. | 50 mg. |
| | Sustancias auxiliares | 50 mg. |

La pivampicilina se mezcló con la mitad de la cantidad de sorbitol y la mezcla se cribó con ayuda de un cedazo con una amplitud de malla de 0,297. Los demás componentes fueron tamizados individualmente a través de un cedazo con esta amplitud de malla y a continuación se mezclaron con la pivampicilina. Siguió una mezcla a fondo y finalmente un cribado a través de un tamis con una amplitud de malla de 0,42 mm. Después de agregar 3,3 ml. de

agua y sacudir durante 0,5 a 1 minuto se obtuvieron 5 ml. de suspensión.

455.- El preparado se probó en ensayos clínicos y suministrado a niños en edades de 1 hasta 3 años (6 pacientes), descritos como "Grupo A", y niños en edades de 0 a 1 año (10 pacientes), descritos como "Grupo B".

460.- En la siguiente tabla III se indica el promedio de concentración de suero para ampicilina, que resulta después de la administración por vía oral de 162 mg. de pivampicilina (alrededor de 125 mg. de ampicilina) en forma de la suspensión citada, a cada paciente del grupo A y dosis con un contenido de 81 ml. de pivampicilina (alrededor de 62,5 mg. de ampicilina) a cada paciente del grupo B.

T A B L A III

| Grupo A 1 hasta 3 años | | Grupo B 0 hasta 1 año | |
|------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| h. después de suministrar | Concentrac. mcg/ml. | h. después de suministrar | Concentrac. mcg/ml. |
| 0,25 | 2,84 | 0,25 | 1,50 |
| 0,50 | 5,13 | 0,50 | 2,66 |
| 0,75 | 5,53 | 0,75 | 3,41 |
| 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 |

465.- Las dosis arriba citadas de 162 mg. o de 81 mg. de pivampicilina corresponden por término medio en el grupo A a 14,4

mg/kg. de pivampicilina, y en el grupo B a 12,7 mg/kg. de pivampicilina.

Como puede verse, por los datos aducidos, se obtiene una absorción rápida y notable.

470.- Ejemplo 21: De la manera que se señala a continuación, se obtuvieron cápsulas, cada una de las cuales contenía 0,138 g. de 6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilenamino]-penicilinato de pivaloíl oximetilo y 0,162 g. de pivampicilina:

| <u>Componentes</u> | | |
|--------------------|--|--------|
| 475.- | 6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilenamino]-penicilinato de pivaloíl oximetilo | 138 g. |
| | Pivampicilina | 162 g. |
| | Polivinilpirrolidona | 10 g. |
| | Estearato de magnesio | 4 g. |

Se mezclaron entre sí el 6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilenamino]-penicilinato de pivaloíl oximetilo y la ampicilina, siendo tamizados mediante un cedazo de una amplitud de malla de 0,833 mm. Después de una nueva mezola, se humedeció el polvo obtenido con una solución de polivinilpirrolidona metiéndolos en agua (150 ml.). La mezola húmeda se granuló mediante un cedazo de una

485.- amplitud de malla de 0,833 mm. y posteriormente se la secó a 30°C. Para el secado puede emplearse generalmente un horno de secado corriente con cubeta o alguna otra instalación de secado adecuada que funcione, por ejemplo, según el principio de lecho de líquido.

Después del secado se tamizó el granulado con un cedazo de una amplitud de malla de 0,71 mm. y, finalmente, se mezcló con el estearato magnésico.

El granulado a punto se metió en cápsulas duras de gelatina nº 0, cada una de las cuales contenía alrededor de 0,325 g. del granulado de los elementos arriba señalados, de modo que se obtuvieron 1000 cápsulas.

495.-

Ejemplo 22: De la manera indicada a continuación, se fabricaron tabletas que contenían, en cada caso, 0,138 g. de 6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilnamino]-penicilinato de pivaloil oximetilo y 0,162 g. de pivampicilina:

500.-

Componentes:

| | |
|---|--------|
| 6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilnamino]-penicilinato de pivaloil oximetilo | 138 g. |
| Pivampicilina | 162 g. |
| Polivinilpirrolidona | 10 g. |
| Celulosa, microcristalina | 175 g. |
| Almidón | 100 g. |
| Estearato de magnesio | 4 g. |

505.-

510.-

515.-

6-[(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metilnamino]-penicilinato de pivaloil oximetilo y la pivampicilina se mezclaron y se pasaron por un tamiz de amplitud de malla de 0,833. Después de una nueva mezcla, el polvo obtenido se humedeció en agua (150 ml.) con una solución de polivinilpirrolidona. La mezcla húmeda se granuló pasándola por un tamiz con una amplitud de malla de 0,833 y después se secó a 30°C. Para el secado puede utilizarse una estufa de secado corriente, provista de cubeta, o cualquier otra instalación adecuada a este fin, que funcione según el principio de lecho del líquido.

520.-

Después de secado se pasó el granulado por un tamiz con una amplitud de malla de 0,71 mm. y después se mezcló con la celulosa cristalina el almidón y el estearato de magnesio. El granulado se comprimió en tabletas que tenían en cada caso, un peso de 0,600 g., para cuya operación se empleó un mazo o sello con un diámetro de 13,5 mm. Se obtuvieron 1000 tabletas.

525.-

Ejemplo 23: Para una aplicación por vía oral se fabricó la siguiente mezcla que se puede emplear especialmente en terapéutica pediátrica y está prevista para suspensiones en agua u otros lí-

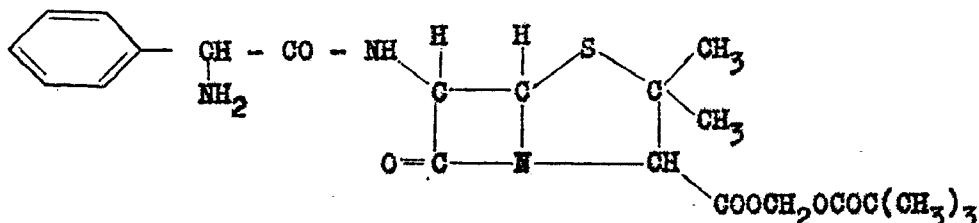
quidos potables inmediatamente antes de suministrarla. La mezcla se compone por cada dosis de los siguientes componentes:

| | | |
|-------|---|---------|
| | 6- [(hexahidro-1H-azepina-1-ilo)-metil- lenamino] -penicilinato de pivaloil oxim- etilo | 138 mg. |
| | Pivampicilina | 162 mg. |
| 530.- | Metilcelulosa | 10 mg. |
| | Azúcar | 2,2 g. |
| | Sustancias saborizantes | q.s. |

Esta dosis está prevista para una suspensión en unos 5 ml. de un líquido apropiado.

REIVINDICACIONES

535.- 1ª).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO", de la fórmula:



540.- caracterizado por el hecho de que presenta los datos siguientes: Espectro IR (KBr, 0,5%), fuertes bandas de absorción a 3360, 3510, 1765-1745 y 1680 cm^{-1} , como se representa en la figura 1, P.F. 115-117°C.

545.- 2ª).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se cristaliza a una temperatura inferior a 50°C, D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo no cristalino o disuelto, en presencia de líquidos orgánicos o de agua o mezclas de estas sustancias.

- 3a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO
550.- BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que para obtener D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo se neutraliza una sal de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo con una base orgánica o inorgánica.
- 4a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO
555.- BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que se utiliza como base una resina básica intercambiadora de iones.
- 5a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO
560.- BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que para obtener D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo no cristalino o disuelto, se hidrogena un D(-) α -R-bencil penicilinato de pivaloil oximetilo en el que R es un grupo amino protegido, un
565.- grupo ácido o un grupo nitro.
- 6a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO
570.- BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que para obtener de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo no cristalino o disuelto se disuelve una sal de D(-) α -amino bencil penicilinato de pivaloil oximetilo en un medio no ácido.
- 7a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -AMINO
575.- BENCIL PENICILINATO DE PIVALOIL OXIMETILO CRISTALINO" que contiene como sustancia activa terapéutica o sustancias activas terapéuticas, por lo menos, pivampicilina cristalina, conforme a la reivindicación 1, junto a portadores sólidos o líquidos farmacéuticos normales y/o sustancias auxiliares, en cuyo caso, la parte en la sustancia activa terapéutica contribuye al 1-95% de peso de la mezcla.

580.-

8a).--"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-) α -ALICO
BENZIL PENICILINATO DE PIVALOIL GIMETILO CRISTALINO".

La presente memoria descriptiva consta de veintitres hojas
foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un to-
tal de quinientas ochenta y cuatro líneas, incluidas éstas.

Madrid, 15 de Febrero de 1.975.-

JOSE M^o VERA

P. P. 2

Edo. ~~Amador~~

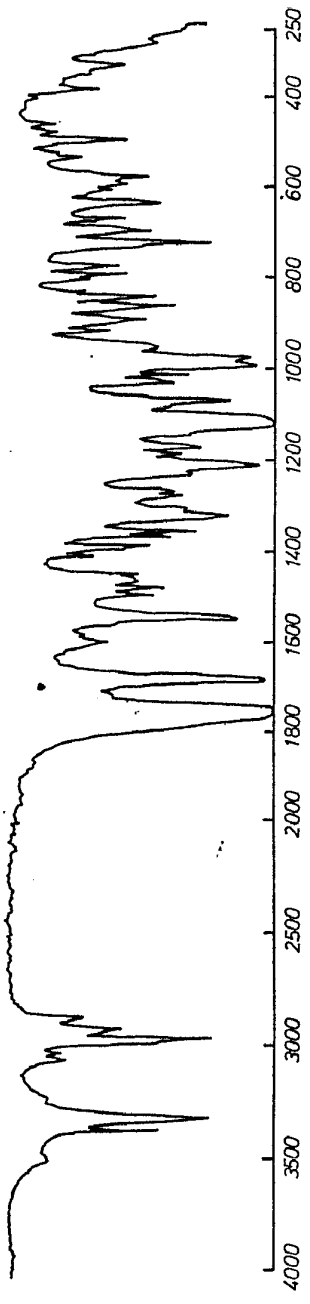


Fig.1

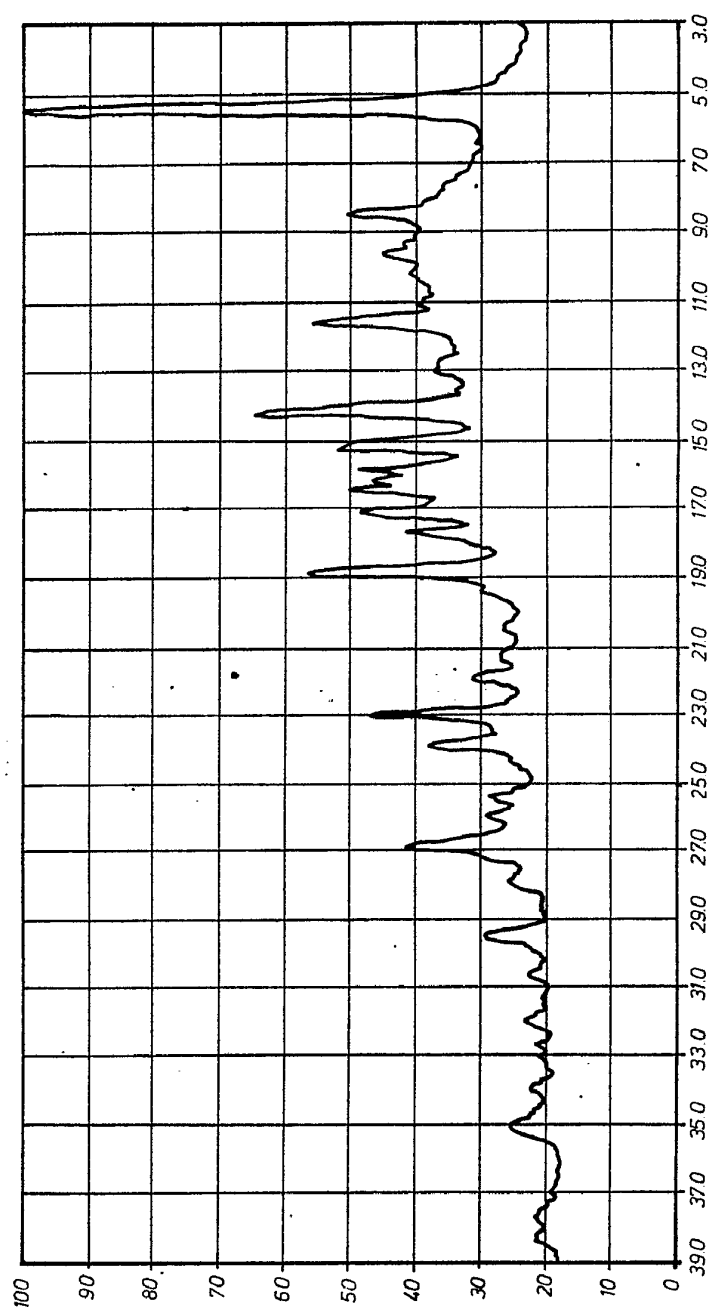
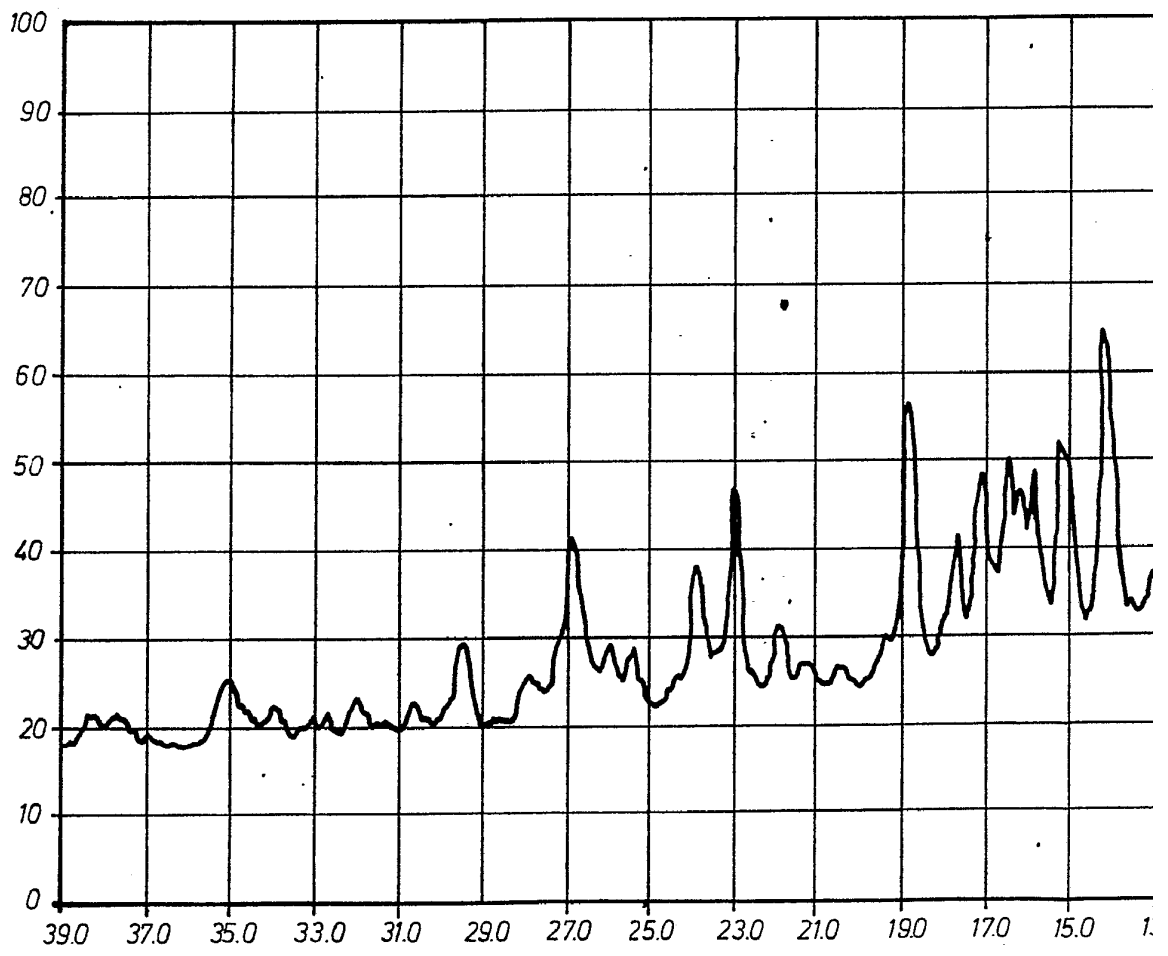
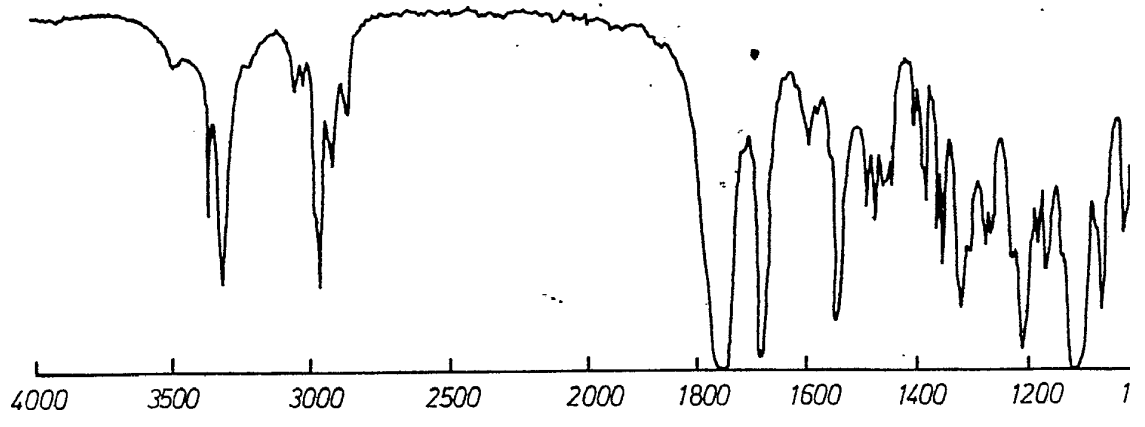


Fig.2

Madrid, 15 Febrero de 1975
 JOSE M.º TOLO
 P.º P.

JUSTE, S.A.Q.F.



ESCALA VARIABLE

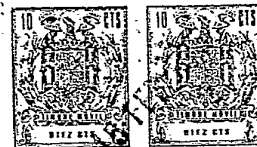
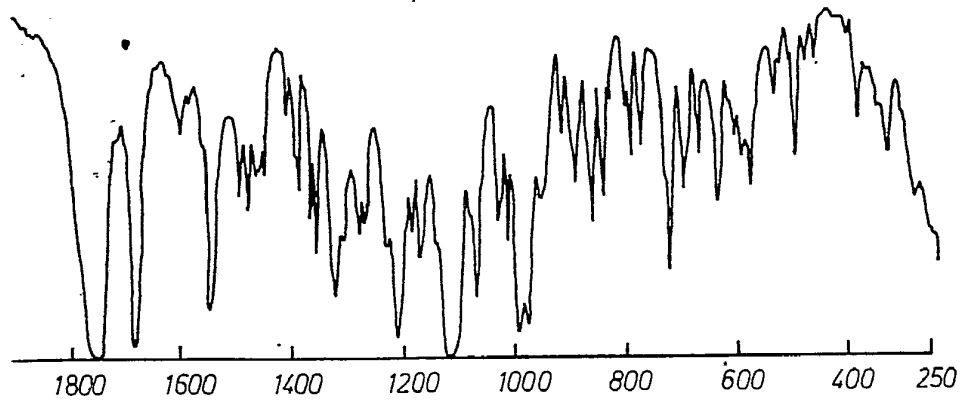


Fig.1

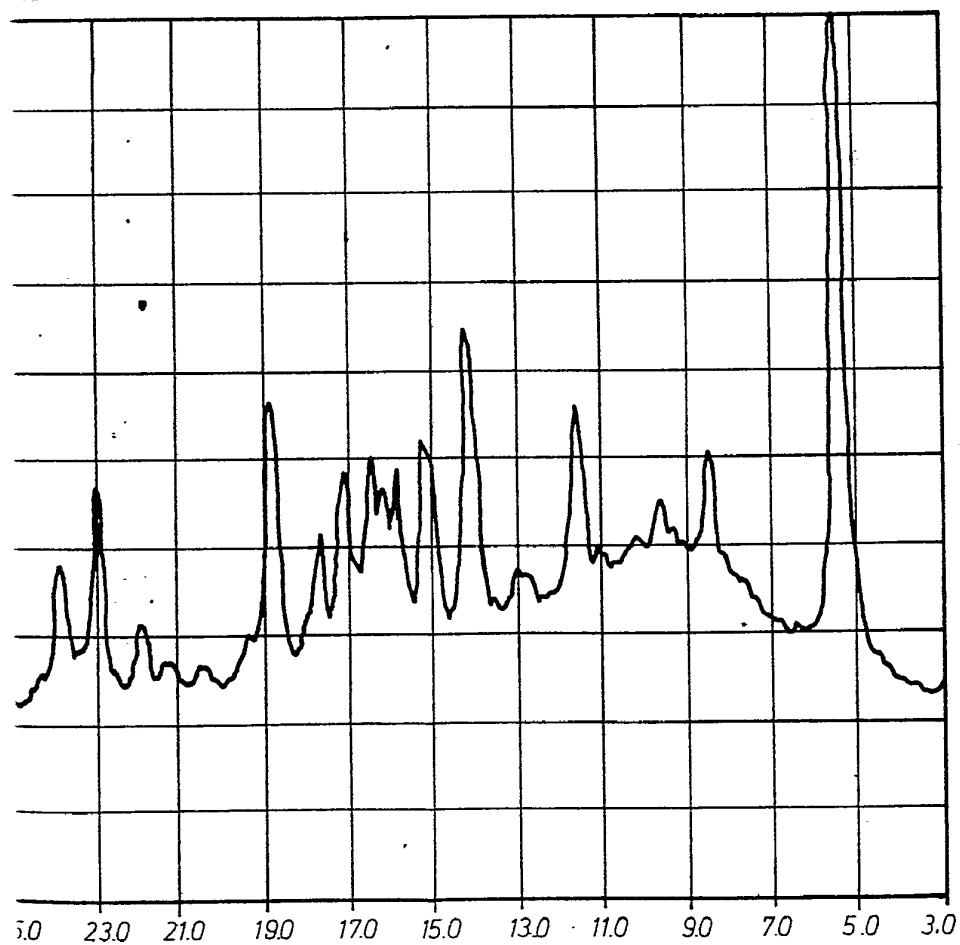


Fig.2

Madrid, 15 Febrero de 1975

p.a. JOSE M. TORO

P.P.

Edo. En la Dirección