

440.337

RAN 4410/96-01

Int. Cl. <u>CO7D</u>

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA SAL DE ARGININA DE AMOXICILINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a una sal. Más particularmente el invento se refiere a una sal de un derivado de ácido penicilánico, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que la contienen.

5.

La sal proporcionada por el presente invento es la sal del ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico con arginina.

10.

El ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico es un antibiótico que se conoce con el nombre de amoxicilina y que tiene un amplio espectro de actividad. La amoxicilina, que es prácticamente insoluble en agua y soluciones acuosas, así como sus sales

hasta ahora conocidas, no pueden administrarse por vía parenteral.

5. Por consiguiente ha surgido la necesidad de obtener una nueva forma de amoxicilina atóxica y administrable parenteralmente que conserve, al propio tiempo, sus propiedades antibióticas.

Ahora se ha descubierto, de conformidad con el presente invento, que la sal de arginina de la amoxicilina satisface las exigencias antes citadas.

10. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento la sal de arginina de la amoxicilina se prepara haciendo reaccionar el ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico o una forma hidratada de éste, estando el grupo amínico opcionalmente presente en forma protegida, con arginina y disociar un grupo protector que pueda estar presente.

15. El ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico utilizado como material de partida puede contener un grupo amínico provisto con un grupo protector en lugar de un grupo amínico libre. Este grupo amínico protegido se convierte luego, después de la reacción del ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico con arginina, en un grupo amínico libre en forma de por sí conocida. Así pues, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilamínico opcionalmente substituido puede reconvertirse en un grupo amínico libre mediante hidrogenación catalítica.

20. En la reacción de amoxicilina o de una forma hidratada de ésta con arginina se utilizan, de preferencia

- cantidades equivalentes de ambos reactivos. Sin embargo, puede utilizarse, si se desea, un exceso de hasta alrededor del 10% de arginina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de agua, metanol, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida o similares, o en presencia de una mezcla de propilenglicol y metanol o de una mezcla de agua o propilenglicol de una parte y etanol, propanol o isopropanol de otra parte, como disolvente, utilizándose, de preferencia, metanol, una mezcla de propilenglicol y metanol o una mezcla de agua o propilenglicol de una parte y etanol, propanol o isopropanol de otra parte. Mas preferido es el uso de una mezcla de propilenglicol y etanol. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 30°C. La reacción se lleva a cabo, de preferencia a ^{la} temperatura del ambiente o, cuando se utiliza agua como disolvente, a 5°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Cuando la reacción de amoxicilina o de una forma hidratada de ésta con arginina se lleva a cabo en presencia de agua como disolvente, el aislamiento de la sal de arginina de amoxicilina de la mezcla reaccional puede llevarse a cabo mediante liofilización. Cuando la reacción de amoxicilina o de una forma hidratada de ésta con arginina se lleva a cabo en presencia de un disolvente distinto del agua, por ejemplo metanol, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, el aislamiento de la sal de arginina de amoxicilina de la mezcla reaccional puede llevarse a cabo agitando la mezcla reaccional en un segundo disolvente, por ejemplo éter dietílico, acetato de etilo o similares, en donde la sal de arginina de amoxicilina es insoluble. En este caso se utilizan, convenientemente, por lo menos
- 20.
- 25.

2 volúmenes del segundo disolvente por volumen del primer disolvente.

- Cuando la reacción de arginina con amoxicilina o una forma hidr . ésta se lleva a cabo en presencia
5. de una mezcla de agua y etanol, propanol o isopropanol, en calidad de disolvente, se utilizan, convenientemente, 15-25 volúmenes, de preferencia 20 volúmenes, de agua por 100 volúmenes de etanol y 40-60 volúmenes, de preferencia 50 volúmenes, de agua por 100 volúmenes de propanol
 10. o isopropanol. Cuando la reacción de arginina con amoxicilina o una forma hidratada de ésta se lleva a cabo en presencia de una mezcla de propilenglicol y metanol, etanol, propanol o isopropanol, como disolvente, se utilizan, convenientemente, 30-50 volúmenes, de preferencia 40 volúmenes, de propilanglicol por 100 volúmenes de metanol o
 15. etanol y 60-100 volúmenes, de preferencia 75 volúmenes, de propilenglicol por 100 volúmenes de propanol o isopropanol. Cuando se utiliza una mezcla de propilenglicol y metanol o una mezcla de agua o propilenglicol de una parte y
 20. etanol, propanol o isopropanol de otra parte, como disolvente, la sal de arginina de amoxicilina puede aislarse de la mezcla reaccional agitando la mezcla reaccional en un disolvente, convenientemente etanol, propanol o isopropanol, en donde la sal de arginina de amoxicilina es
 25. insoluble. Para precipitar la sal de arginina de amoxicilina se utilizan, convenientemente, 3 volúmenes de uno de estos tres disolventes por volumen de la mezcla de propilenglicol y metanol o por volumen de la mezcla de agua o propilenglicol de una parte y etanol, propanol o isopropanol

nol de otra parte, utilizado como disolvente en la reacción de arginina con amoxicilina.

5. La sal de arginina de amoxicilina tiene una actividad antibiótica del orden de la que posee la amoxicilina. Esta sal está dotada de un amplio espectro de actividad contra microorganismos gram-positivos y gram-negativos.

10. La sal proporcionada por el presente invento puede utilizarse para el tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas y como agentes de desinfección. A los adultos pueden administrarse dosis individuales de alrededor de 0,25 g a 2 g hasta cuatro veces por día.

15. Debido a su excelente acuosolubilidad (superior al 10%) y a su excelente tolerancia local, la sal proporcionada por el presente invento es particularmente apropiada para la administración parenteral.

20. La toxicidad aguda (DL 50) de la sal de arginina de la amoxicilina asciende a 2500-5000 mg/kg con la administración intravenosa y a más de 5000 mg/kg con administración subcutánea a ratones. La actividad (DC 50) de la sal de arginina de amoxicilina contra *Escherichia coli* con administración subcutánea a ratones asciende a 4,5 mg/kg.

25. Los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento pueden contener la sal de arginina de amoxicilina en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral o, especialmente, parenteral, tal como, por ejemplo, agua, gelatina,

- goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio y similares. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorio o cápsulas) o, especialmente, forma líquida
5. (por ejemplo de soluciones acuosas). Los preparados farmacéuticos puede esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados
10. farmacéuticos pueden contener también materias de valor terapéutico aparte de la sal proporcionada por el presente invento. La sal de arginina de la amoxicilina está contenida, de preferencia, como sustancia activa, en una ampolla seca.
15. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

- Se adicionan en porciones, durante 10 minutos, 1,70 g de L-arginina a una suspensión de 4,20 g de
20. trihidrato de amoxicilina en 200 cc de agua agitada a 5°C. Después de agitarse durante 10 minutos más se separa por filtración bajo succión el material no disuelto y se liofiliza el filtrado. Se obtienen 5,2 g de liofilizado. Punto de fusión: descomposición por encima de 200°C.
25. $\alpha_D^{25} = + 175,02$ (c = 1,0 en agua).

EJEMPLO 2

Se trata durante 3 minutos una suspensión de 184 g de L-arginina en 4 litros de metanol absoluto, agitada a la temperatura del ambiente, con 429 g de trihidrato de amoxicilina y se agita vigorosamente la

- mezcla durante 15 minutos mas. Se separa por filtración bajo succión el material insoluble y se introduce el filtrado en 10 litros de éter dietílico. Se separa por filtración bajo succión el precipitado, se lava con 6
5. litros de éter dietílico y se seca. Se obtienen 491 g de la sal de arginina de amoxicilina. Punto de fusión: descomposición por encima de 200°C $[\alpha]_D^{25} + 174,7^\circ$ (c = 1,0 en agua).

EJEMPLO 3

10. A una suspensión de 12 g de L-arginina en 21 cc de agua, agitada a la temperatura del ambiente, se adicionan 100 cc de etanol absoluto e inmediatamente después 24 g de trihidrato de amoxicilina. Después de agitarse durante 5 minutos, se filtra la mezcla bajo succión para
15. clarificarla y se deja que fluya la solución siruposa en 1,2 litros de etanol absoluto vigorosamente agitado y enfriado a -5°C. Se separa por filtración bajo succión el producto precipitado y se lava con 400 cc de etanol absoluto. Después de secado en vacío se obtienen 20,5 g
20. de la sal de arginina de amoxicilina. Punto de fusión: descomposición por encima de 200°C. $[\alpha]_D^{25} = + 165,9^\circ$ (c = 1,0 en agua).

EJEMPLO 4

25. Se adicionan 42 g de trihidrato de amoxicilina a una suspensión de 21 g de L-arginina en 70 cc de propilenglicol y 180 cc de etanol absoluto y se agita intensivamente la mezcla durante 45 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se filtra la mezcla y se introduce el filtrado en 1,4 litros de etanol absoluto a -5°C

- tiempo que se agita. Se separa por filtración bajo succión la sal precipitada, se lava cuatro veces con 50 cc de etanol absoluto cada vez y se seca en vacío. Se obtienen 40,4 g de la sal de arginina de amoxicilina. Punto de fusión: descomposición por encima de 200°C. $[\alpha]_D^{25} = + 157^{\circ}$ (c = 1 en agua).

EJEMPLO 5

- Se adicionan 8,2 de trihidrato de amoxicilina a una suspensión de 4,2 g de L-arginina en 60 cc de propilenglicol y 80 cc de isopropanol y se agita intensivamente la mezcla durante 60 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se filtra la mezcla y se introduce el filtrado en 500 cc de isopropanol a 5°C al tiempo que se agita. Se separa por filtración bajo succión la sal precipitada, se lava cuatro veces con 30 cc de isopropanol cada vez y se seca en vacío. Se obtienen 8,2 g de la sal de arginina de amoxicilina. Punto de fusión: descomposición por encima de 200°C. $[\alpha]_D^{25} = + 168,7^{\circ}$ (c = 1 en agua).

20. EJEMPLO 6

- Se adicionan 40 g de trihidrato de amoxicilina a una suspensión de 20 g de L-arginina en una mezcla de 70 cc de propilenglicol y 180 cc de metanol y se agita la mezcla a 20°C durante 15 minutos. Luego se filtra la mezcla, se lava con una mezcla de 28 cc de propilenglicol y 72 cc de metanol y se adiciona a 1,4 l. de isopropanol agitado a 5°C. Después de agitarse a 5°C durante 15 minutos más, se separa por filtración bajo succión la sal de arginina de amoxicilina precipitada y se lava

cinco veces con 50 cc de isopropanol. Después de secado en vacío se obtienen 50,2 g de la sal de arginina de amoxicilina. Punto de fusión: descomposición por encima de 210°C. $[\alpha]_D^{25} = + 159^\circ$ (c = 1,493 en agua).

5. EJEMPLO 7

- Se adicionan 40 g de trihidrato de amoxicilina a una suspensión de 20 g de L-arginina en una mezcla de 70 cc de propilenglicol y 180 cc de etanol absoluto, vigorosamente agitado a 20°C, y se agita la mezcla durante 30 minutos más a 20°C. Luego se separa por filtración el material insoluble, se lava con una mezcla de 14 cc de propilenglicol y 36 cc de etanol absoluto y se adiciona la solución viscosa a 1,4 l. de isopropanol agitado a 5°C. Después de agitarse a 5°C durante 15 minutos más, la sal de arginina de amoxicilina precipitada se separa por filtración bajo succión y se lava cinco veces con 50 cc de isopropanol y luego cinco veces con 50 cc de éter dietílico. Después de secado en vacío se obtienen 45,7 g de la sal de arginina de amoxicilina.
10. Punto de fusión: descomposición por encima de 210°C. $[\alpha]_D^{25} = + 172,2^\circ$ (c = 1,5 en agua).

Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos típicos que contienen la sal de arginina de amoxicilina proporcionada con este invento:

25. EJEMPLO A

En la forma usual se prepara un liofilizado de la composición siguiente, basado en 4 cc de solución para inyección lista para el uso:

Sal de arginina de amoxicilina 370 mg

p-hidroxibenzoato de metilo	1,1 mg
p-hidroxibenzoato de propilo	0,135 mg

EJEMPLO B

5. En la forma usual se envasan 740 mg de la sal de arginina de amoxicilina en una ampolla seca. Para preparar una solución de inyección lista para el uso se adicionan a esta sal 5 cc de agua estéril o 5 cc de una solución de cloruro sódico fisiológica estéril.

- . . -

N O T A

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 11433/74 del 21-8-74, 6580/75 del 22-5-75 y 8176/75 del 26-6-75.

15. 1. Un procedimiento para la preparación de la sal de arginina de amoxicilina, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar ácido 6- \sphericalangle (R)-alfa-amino-p-hidroxi-fenilacetamido \sphericalangle -penicilánico o una forma hidratada de éste, estando el grupo amínico opcionalmente presente en forma protegida, con arginina y disociar un grupo protector que pueda hallarse presente.

25. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del ácido 6- \sphericalangle (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \sphericalangle -penicilánico o una forma hidratada de éste con arginina se lleva a cabo en presencia de metanol o de una mezcla de

agua o propilenglicol de una parte y etanol, propanol o isopropanol de otra parte en calidad de disolvente.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la reacción
5. del ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico o una forma hidratada de éste con arginina se lleva a cabo en presencia de una mezcla de propilenglicol y etanol en calidad de disolvente.
4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del
10. ácido 6- \int (R)-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido \int -penicilánico o una forma hidratada de éste con arginina se lleva a cabo en presencia de una mezcla de propilenglicol y metanol en calidad de disolvente.
5. Un procedimiento para la preparación de la sal de arginina de amoxicilina.
- 15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Agosto 1975

P.A.

JAMES A. ...
P. A.

Firmado: JAMES A. ...