



19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	21	459.223	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 23 835.7	28-5-76	R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE METALES ALCALINOS DE AMPICILINA, ESPECIALMENTE DE AMPICILINA SODICA"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		(Case 1/565)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Otto Roos y Dr. Dieter Essig		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P-65.876)

1 Procedimientos para la preparación de sales -
de metales alcalinos de la ampicilina, especialmente de
la sal sódica, que son adecuadas para la preparación de
soluciones inyectables, han sido hasta ahora descritas
5 en múltiples ocasiones.

 En la memoria de patente alemana federal - -
1.197.460 se propone, por ejemplo, un procedimiento pa-
ra la preparación de sales muy puras de la ampicilina,
que consiste en hacer reaccionar ampicilina bruta con -
10 trialcoholamina, en un disolvente orgánico, para formar
la sal amónica correspondiente y, después de separar --
las impurezas, precipitar la sal de metal alcalino de -
la ampicilina, mediante reacción adicional con una sal
de metal alcalino de un ácido carboxílico disuelta en -
15 un disolvente orgánico.

 La memoria de patente alemana federal - - -
1.197.460 enseña que las soluciones acuosas de sales de
la ampicilina, que se pueden preparar por ejemplo disol-
viendo la ampicilina en la cantidad calculada de una so-
20 lución acuosa de bicarbonato sódico, no son muy esta- -
bles, de tal manera que al concentrar por evaporación -
tales soluciones, incluso en las condiciones más modera-
das (evaporador rotatorio, secado por congelación), se
obtiene una sal, en la cual la ampicilina está ya des--
25 compuesta aproximadamente en su mitad. Por lo tanto, no
parece que sea posible aislar sales de la ampicilina --
desde soluciones acuosas, sin que tenga lugar simultá--
neamente una considerable descomposición de la ampicili-
na.

30 El prejuicio de que las sales de ampicilina -

1 no podían ser aisladas desde soluciones acuosas sin --
descomposición de la sustancia activa, no se ha puesto
en duda hasta ahora. Correspondientemente, en las si--
5 guientes publicaciones, por ejemplo, DT-OS 1 670 111,
DT-OS 1 670 191, DT-OS 1 795 129 y DT-OS 1 903 388, se
propone siempre para la obtención de sales alcalinas --
de ampicilina, como único método general utilizable, --
el mismo procedimiento de la doble descomposición de --
sales amónicas de ampicilina en disolventes orgánicos.

10 Tanto más sorprendente resultó que el prejuji
cio difundido en la bibliografía no fuera verdad. Se --
encontró que se podían obtener sales de metales alcali
nos de ampicilina, especialmente ampicilina sódica, --
desde soluciones acuosas, por liofilización, las cua--
15 les tenían, en comparación con productos comerciales,
la misma actividad y la misma estabilidad.

De acuerdo con la invención, se propone un --
procedimiento para la preparación de sales de metales
alcalinos de ampicilina, especialmente de ampicilina --
20 sódica, mediante secado por congelación, el cual se ca
racteriza porque a una suspensión acuosa de amplici--
na, a una temperatura que no excede de aproximadamente
4°C, se añade una solución acuosa de una cantidad equi
molar o hasta un 10% en defecto de base alcalina, de --
25 tal manera que no aparezca ninguna alcalinización exce
siva local, se filtra estérilmente acto seguido la so
lución obtenida, y el producto filtrado se congela y --
liofiliza inmediatamente.

30 Se encontró que se puede evitar una descompo
sición de la sustancia activa, procurando que en la --

1 preparación de la solución: 1. la temperatura se man--
 tenga lo más baja posible, 2. la adición de la base al
 calina se regule de tal manera que no aparezca ninguna
 alcalinización excesiva local, y 3. el producto filtra
5 do, filtrado en condiciones estériles, se congele inme
 diatamente para la operación de liofilización. La tem-
 peratura de reacción superior es de aproximadamente -
 + 4°C. Es más ventajosa una temperatura de trabajo de
 alrededor de 0°C o inferior. Se puede evitar una alca-
10 linización excesiva local y, con ello, la presencia de
 cantidades mayores de base alcalina sin reaccionar, --
 mezclando intensamente, de una manera constante, la so
 lución. Ventajosamente, la solución de la base se en--
 fría simultáneamente a 0 - 4°C.

15 Como ampicilina se puede emplear el producto
 racémico, así como sus epímeros, preferentemente D-(-)-
 -ampicilina, tanto en forma anhidra como también en --
 forma hidratada.

 A base de investigaciones sobre estabilidad
20 con soluciones de ampicilina sódica en estado líquido
 y congelado, se encontró que la sal sódica en solución
 acuosa a 0-4°C, sólo muestra una descomposición recono
 cible al cabo de varias horas, mientras que una solu--
 ción salina en estado congelado, por ejemplo a -40°C,
25 permanece prácticamente estable por completo durante -
 más de 2 días. Esto significa para el procedimiento de
 la preparación de sal y su aislamiento, que como fase
 de reacción decisiva han de considerarse las etapas du
 rante las cuales la sal de ampicilina se encuentra en
30 solución acuosa. El procedimiento de preparación de --

1 sal desde el momento de la adición de la base alcalina
a la suspensión acuosa de ampicilina, pasando por la -
filtración estéril hasta la terminación del proceso de
congelación de la solución acuosa de sal de metal alca
5 lino para la liofilización, no debe exigir más de 3 ho
ras como máximo, preferentemente 2 horas.

Según esto, una solución de ampicilina sódi-
ca una vez congelada, se puede secar por congelación -
en el tiempo usual para ello, sin apresuramiento. Por
10 lo tanto, podría decirse que durante la operación de -
liofilización propiamente dicha, no tiene lugar ningun-
a clase de descomposición de la ampicilina. Incluso -
después de varios secados por congelación de una misma
muestra, en cada caso después de disolver de nuevo en
15 agua, y de liofilizar inmediatamente, no pudo observar
se ningún grave descenso de actividad.

Según el procedimiento de acuerdo con la in-
vención, las sales de metales alcalinos de la ampicili
na pueden ser obtenidas sin dificultades, pudiéndose -
20 utilizar para la formación de sal, las bases alcalinas
usuales, preferentemente lejía de sosa, o sales de me-
tales alcalinos, por ejemplo bicarbonato sódico, carbo
nato sódico, etc. Aunque es usual utilizar, para la --
formación de sal, la cantidad equimolar de una base, -
25 puede trabajarse también, de acuerdo con la invención,
con un defecto, por ejemplo de hasta 10%. El producto
liofilizado así obtenido es todavía fácilmente soluble
en agua, en condiciones prácticas.

La sal de metal alcalino de ampicilina obte-
nida de acuerdo con la invención, posee todavía, des--
30

1 pués de la operación de secado por congelación, aproxima-
madamente 1,5% de agua como humedad residual, la cual
puede reducirse aún más mediante optimización del tiem-
5 po de liofilización o mediante una operación de secado
separada y sucesiva, por ejemplo, en vacío sobre pentó-
xido de fósforo. Un preparado con una humedad residual
de 1,5%, no mostraba ninguna descomposición, después -
de un tiempo de almacenamiento de 3 meses a 25°C.

10 Las sales de metales alcalinos de ampicilina
encuentran utilización en todas las enfermedades infec-
ciosas en las que está indicada una terapia correspon-
diente y es indispensable la administración por vía pa-
renteral.

15 EJEMPLO 1

 A una suspensión enfriada a 0°C aproximada-
mente, de 2,42 g (6 milimoles) de trihidrato de ampici-
lina en 24 ml de agua, se añaden, gota a gota, con in-
tensa agitación y enfriamiento, 6 ml (6 milimoles) de
20 una lejía de sosa 1 normal, asimismo enfriada, en el -
espacio de aproximadamente 5 minutos. La solución - -
transparente obtenida se filtra inmediatamente en con-
diciones estériles y, seguidamente, se congela el pro-
ducto filtrado de modo inmediato, en masa, en un proce-
25 dimiento de congelación en capa delgada envolvente. --
Después de efectuada la liofilización se obtienen 2,2
g de sal sódica blanca de ampicilina con una humedad -
residual de 1,35% de agua y una actividad microbiológi-
ca de 94% (según la forma U.S.P.).

30 A base de determinaciones de contenido y de

1 ensayos de estabilidad de la sal sódica de ampicilina
liofilizada, no pudo comprobarse, comparando con la --
ampicilina de partida y con una ampicilina sódica co--
5 mercial (Binotal^R), prácticamente ninguna disminución
de actividad.

Estos ensayos se efectuaron:

- 10 a) por espectroscopía de infrarrojos, median
te medición de la extinción de la banda --
de absorción de β -lactama a 1.770 cm^{-1} --
(5,65 micras) en KBr;
- b) microbiológicamente, con relación a la --
norma V.S.P.;
- c) yodométricamente.

15 Para ensayar la estabilidad en almacenamien
to, la sal de ampicilina de acuerdo con la invención --
se envasó en viales, se taparon con tapones de caucho
y cápsulas rebordeadoras de aluminio y se almacenaron
durante 3 meses a $+25^{\circ}\text{C}$. No pudo determinarse ninguna
20 disminución de actividad en comparación con los valo--
res de partida.

EJEMPLO 2

25 Una suspensión de 24,18 g (60 milimoles) de
trihidrato de ampicilina en 140 ml de agua, se hace --
reaccionar de la manera mencionada en el ejemplo 1, --
con 55,2 ml de lejía de sosa 1 normal (8% de defecto)
para formar la sal sódica de ampicilina y se aísla, --
manteniendo exactamente el modo de trabajo descrito en
el Ejemplo 1.

30 La comprobación del contenido y de la estabi-

1 lidad del producto liofilizado tuvo lugar según los métodos mencionados en el Ejemplo 1; así, por ejemplo, el ensayo microbiológico dio un 92% de contenido de sustancia activa (según la norma U.S.P.).

5

EJEMPLO 3

Una suspensión de 2,418 kg (6 moles) de trihidrato de ampicilina en 15 litros de agua, se hace reaccionar, manteniendo estrictamente las condiciones mencionadas en el Ejemplo 1, con 300 ml de lejía de soda 2 normal y la sal sódica de la ampicilina se obtiene por liofilización en forma de polvo de color blanco como la nieve. El producto es estable en almacenamiento y muestra en el ensayo microbiológico un contenido de 91,5% y en el ensayo yodométrico, un contenido de 92,7%.

10

15

20

REIVINDICACIONES

25

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:

30

1ª.- Procedimiento para la preparación de sales de metales alcalinos de ampicilina, especialmente de ampicilina sódica, mediante secado por congelación, caracterizado porque a una suspensión acuosa de ampicilina

1 lina, a una temperatura que no excede de aproximadamen
te 4°C, se añade una solución acuosa de una cantidad -
equimolar o hasta un 10% de defecto de base alcalina,
5 de tal manera que no aparezca ninguna alcalinización -
excesiva local, la solución obtenida se filtra ensegui
da en condiciones estériles, y el producto filtrado se
congela y liofiliza inmediatamente.

10 2ª.- Procedimiento para la preparación de sa
les de metales alcalinos de ampicilina, especialmente
de ampicilina sódica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de nueve hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN 1957

20 P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poder.

25

F C M

129