



MP/.

3 02 960

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una Patente de Adición.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

THE UPJOHN COMPANY
(sociedad de EE.UU.)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

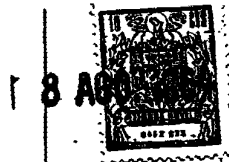
Kalamazoo (Michigan) EE.UU.
301 Henrietta Street

OBJETO

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número
278.057, concedida por: "Procedimiento para la preparación de
lincomicina".

Prioridad:

Solicitud Patente EE.UU. nº 305.816 del 30 de Agosto de 1.963.



362960

- 1 -

1

La presente patente de adición se refiere a mejoras introducidas en la patente principal n° 278.057 y en especial a la preparación de un nuevo polimorfo del clorhidrato de lincomicina.

5

La lincomicina es un antibiótico recientemente descubierto que demuestra pronunciada actividad contra ciertos microorganismos gram positivos, incluyendo especialmente Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, y los estreptococos beta hemolíticos. La eficacia de este anti-

10

biótico ha sido demostrada en seres humanos y animales, contra infecciones debidas a organismos patógenos susceptibles. Sin embargo, la administración de clorhidrato de lincomicina en forma sólida se ha complicado por la baja densidad de este material producido hasta el presente. Por ejemplo, la dosis simple preferida de clorhidrato de lincomicina de la conocida forma cristalina, que en lo sucesivo se designará como polimorfo I, requiere administración ya sea en una cápsula No.00 o en dos cápsulas de tamaño menor. La cápsula No.00 es considerada generalmente en la industria farmacéutica como demasiado grande para uso humano y solamente se emplea cuando es particularmente indeseable presentar la medicación en dos

20 cápsulas menores para constituir una dosis simple.

20

25

Inesperadamente se ha hallado que puede producirse una segunda forma cristalina, o polimorfo, del clorhidrato de lincomicina, el cual presenta una densidad significativamente más alta y permite que la dosis preferida simple sea incorporada en una cápsula No.0. Este tamaño generalmente se considera como aceptable en la industria y se emplea extensamente.



302960

1
5
10
15
20
25

El polimorfo II presenta un diseño característico de difracción a los rayos X, como se indica en la siguiente comparación de espacios interplanares según se obtienen por difracción de rayos X de las dos formas cristalinas:

ESPACIOS INTERPLANARES I

Polimorfo I	Polimorfo II
17.48°	14.02°
16.61	10.58
15.80	9.40
12.99°	8.53
10.77	8.96
8.68°	6.19°
8.04	5.90
7.28	5.65
6.80	5.54
6.37	5.15
6.10	5.01
5.68	4.62°
5.34	4.48
5.02	4.26
4.77	4.13
4.57	4.04
4.39	3.88
4.33	3.67
4.22	3.50
4.01	3.45
3.86	3.28
3.77	3.02
3.54	2.90
3.40	2.76
3.26	2.67
3.18	
2.85	
2.71	

*Picos mayores

Se utilizó el Espectrográfico General Eléctrico XRD-6.
(Radiación Cu, 50 KVP, 16 MA, filtro 2X Ni, rayo 1° de abertura, colimador MR, cámara detectora 0.20, amplitud/lineal 2000 c.p.s., exploración 2° por minuto, contador Proporcional No.6, SPG 1.525 KV,



3-2960

1
amplificación 3, Δ E 6 voltios, E 3 voltios, tiempo constante 1 segundo, ángulo de anticátodo 39). El polimorfo II es higroscópico. Contenido constante de humedad 5.50%.

5
El polimorfo I se caracteriza como cristales livianos, voluminosos, en forma de agujas, mientras que el polimorfo II existe en forma de cubos pequeños, densos. La velocidad de solución del polimorfo II en solución de prueba de ácido clorhídrico 0.05 N es aproximadamente 1-1/2 veces mayor que la del polimorfo I.

10
El polimorfo I se prepara produciendo cristales por medio de agregado rápido de acetona a una solución acuosa de clorhidrato de lincomicina a temperatura reducida. Sin embargo, se forma inesperadamente el ventajoso polimorfo II cuando la acetona se agrega lentamente y la temperatura de la solución acuosa de clorhidrato de lincomicina se mantiene
15 a unos 25°C o más. La preparación de lincomicina base y clorhidrato sigue los métodos descritos en la Patente Sudafricana No.2184/62, Patente Belga No.619.645 y Patente Norteamericana No.3.086.923.

20
Las preparaciones y ejemplos siguientes ilustran la producción del producto de esta invención y su fórmula farmacéutica, pero no deben interpretarse como los únicos.

Ejemplo 1

25
Se disolvió una alícuota de veinticinco gramos de clorhidrato de lincomicina en 100 ml. de agua y se filtró a través de placa de vidrio filtrante. Se agregaron rápidamente y sin revolver, 1.500 ml. de acetona a una alícuota clarificada. Se dejó la mezcla en reposo durante 3-5 minutos mientras se mantenía a 5-10°C, durante cuyo período se produjo la



302960

1 cristalización. Se separaron los cristales por filtración; se lavaron con acetona y se secaron al vacío a temperatura ambiente para dar 22.1 gm. de clorhidrato de lincomicina (polimorfo I) caracterizada por el diseño de difracción de rayos X dado anteriormente.

5 A la otra alícuota clarificada de más arriba, se agregaron lentamente 1,000 ml. de acetona (a razón de 20-25 ml. por minuto) y se mantuvo la mezcla a 30-35°C mientras se revolvió. Después de revolver durante cuatro horas a dicha temperatura, se separaron por filtración los cristales, se lavaron con acetona y se secaron al vacío a la temperatura ambiente para dar 14.1 gm. de clorhidrato de lincomicina (polimorfo II) caracterizado por el diseño de difracción de rayos X dado anteriormente.

10 Ejemplo 2 Cápsulas

Las cápsulas de tamaño No.0 son las mayores de uso común en terapéutica humana. El tamaño No.100 (tamaño mayor siguiente) se considera generalmente como demasiado grande para administración conveniente. La dosis simple aislada común de clorhidrato de lincomicina para el adulto es de 500 mg. en la mayoría de las indicaciones clínicas.

20 Los estudios de laboratorio han demostrado que una cápsula común No.0 puede contener solamente 420 mg. del conocido polimorfo I de clorhidrato de lincomicina mientras que la cápsula común No.0 puede contener 520 mg. del nuevo polimorfo II de clorhidrato de lincomicina. La cápsula de menor tamaño que puede contener una dosis simple aislada de 500 mg de clorhidrato de lincomicina polimorfo I, es la excesivamente grande No.100.

25 Ejemplo 3 Cápsulas

Se prepararon cápsulas telescópicas duras conteniendo 250 mg de clorhidrato de lincomicina polimorfos I y II, en máquinas capsuladoras

b AGO.



" 5 "

3.2960

de producción, de la manera siguiente.

A. Polimorfo I

Por cápsula

Por 15.000

275 mg. de clorhidrato de Lincomi-
cina (Valoración 900 mg./mg.)

4.170 gm.

Etanol

595 gm.

15 mg Talco, tamizado

225 gm.

75 mg Lactosa F.H.U., tamizada

1.125 gm.

Para reducir el volumen de la droga, se humedeció con etanol, se tamizó, se secó y tamizó. Finalmente, se mezcló perfectamente con talco y lactosa y se encapsuló a máquina. Fue necesario utilizar cápsula No.0.

B. Polimorfo II

Por Cápsula

Por 15.000

275 mg. de clorhidrato de Lincomi-
cina (Valoración 900 mg./mg.)

4.170 gm.

15 mg. Talco, tamizado

225 gm.

200 mg. Lactosa F.H.U., tamizada

3.075 gm.

5 mg. Estearato de magnesio F.H.U.,
Polvo

75 gm.

Los ingredientes se mezclaron perfectamente y se encapsularon a máquina. El tamaño de cápsula No.1 fue adecuado para esta carga.

De esta manera el polimorfo II pudo ser envasado en cápsulas telescópicas duras de menor tamaño, aún cuando contenía tres veces la cantidad de lactosa como sustancia de relleno (para aumentar la fluidez) y no había sido tratado con etanol para reducir el volumen. La cápsula



362960

1

menor No.1 puede ser tragada más fácilmente por la mayoría de los niños.

N O T A

5

La presente patente de adición, comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n° 278.057, concedida por "Procedimiento para la preparación de lincocina", caracterizadas porque para preparar una nueva forma polimórfica de clorhidrato de lincocina, cuyos cristales se caracterizan por el diseño de difracción de rayos X siguiente:

ESPACIOS INTERPLANARES λ

15

- 14.02°
- 10.52
- 9.40
- 8.55
- 8.26
- 6.19*
- 5.90
- 5.55
- 5.34
- 5.15
- 3.01
- 4.52°
- 4.48
- 4.26
- 4.13
- 4.04
- 3.68
- 3.57
- 3.50
- 3.45
- 3.28
- 3.02
- 2.80
- 2.76
- 2.57

20

25

*Picos mayores

se agrega lentamente acetona a una solución acuosa de clorhidrato de lincocina a una temperatura por encima de aproximadamente 25°C y se sepa-



3 2960

- 7 -

1

ran los cristales de la nueva forma polimérica del clorhidrato de lincocina así producido.

5

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 279.057, concedida por "Procedimiento para la preparación de lincocina".

10

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

Madrid, a 8 AGO. 1954

CARLOS ROBB
A.P.

15

20

25