

378832



ABR. 1970

Cl. 01 A.61
S. F K

378832

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Residencia: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, USA

Enunciado: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONO-
HIDRATO DE CEFALEXINA".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
No. 818.125 del 21 de Abril de 1969.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar cristales de monohidrato de cefalexina, útiles en formulaciones del antibiótico.

La cefalexina es un término genérico utilizado para identificar un compuesto químico, el ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. Este antibiótico es activo como un antibiótico de espectro amplio efectivo para controlar enfermedades provocadas por una amplia variedad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Uno de los aspectos singulares de esta cefalosporina es que ha mostrado ventajas notables para emplearse como un antibiótico oral.

La cefalexina es una de las cefalosporinas semi sintéticamente producidas. Puede hacerse, por ejemplo, acilando el núcleo de cefalosporina, el ácido 7-aminocefalosporánico comúnmente conocido como 7-ACA, en un medio

13
BAD ORIGINAL



378832

1 acuoso con una forma de anhídrido mixto de D-fenilglicina,
 en donde el grupo amino libre se ha protegido mediante un
 grupo de bloqueo adecuado, para formar el ácido 7-(D-alfa-
 5 [amino bloqueado]fenilacetamido)cefalosporánico, separan-
 do el grupo de bloqueo mediante métodos convencionales pa-
 ra formar ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)cefalosporá-
 nico, y convirtiendo el último compuesto al compuesto 3-des-
 acetoxi correspondiente, la cefalexina, mediante hidrogenó-
 lisis, como por ejemplo mediante el método de la patente de
 10 los Estados Unidos 3,124,576. Son bien conocidos a aque-
 llos expertos en el arte métodos alternativos para efectuar
 la acilación de 7-ACA y la hidrogenólisis del grupo acetoxi.
 Es también conocido que la cefalexina puede prepararse me-
 diante un procedimiento en donde se invierten las etapas de
 15 proceso anteriores, esto es, el núcleo de cefalosporina pue-
 de ser hidrogenolizado al 3-desacetoxi-7-ACA y después aci-
 larse para formar la cefalexina deseada.

La fuente de material para el 7-ACA empleado en
 la síntesis anterior es la cefalosporina C, más precisamen-
 20 te conocida como ácido 7-(5'-aminoadipamido)cefalosporánico,
 que puede ser preparado cultivando un organismo productor de
 cefalosporina C en un medio nutritivo adecuado según se des-
 cribe en la patente Británica 810,196, y puede después con-
 vertirse fácilmente al compuesto de núcleo correspondiente,
 25 el ácido 7-aminocefalosporánico, disociando la cadena late-



BR. 1970

- 3 - 378832

1 ral 5'-amino-N'-adipamilo entre su grupo carbonilo amido y
su nitrógeno amido, mediante procedimientos conocidos.

5 Un método preferido alternativo para preparar ce-
falexina, emplea el procedimiento de expansión de anillo de
la patente de los Estados Unidos 3,275,626.

10 La recristalización de la cefalexina independien-
temente del método mediante el cual se produzca, a partir
de solventes orgánicos tales como acetonitrilo, N,N-dimetil-
formamida, sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol y simila-
res, produce un producto anhidro. El producto anhidro es
15 característicamente un cristal pequeño similar a una fibra,
el cual es mullido y voluminoso y de naturaleza higroscópi-
ca. Fácilmente recoge una carga estática y es relativamen-
te inestable debido a sus propiedades higroscópicas. Estas
características son particularmente molestas para preparar
el compuesto para empleos farmacéuticos. Las partículas -
cargadas se repelen entre sí y tienden a ondear cuando se
están pesando y cuando se están introduciendo a cápsulas. -
El agua absorbida debido a la higroscopicidad del material,
20 aunque tiende a neutralizar la carga estática, provoca que
los cristales cambien de peso y hace difícil el pesado -
exacto.

25 Es el objeto de esta invención proveer un proce-
dimiento para obtener una nueva forma cristalina de cefale-
xina que vence las desventajas inherentes a las formas del
arte anterior.



ABR. 1970

378832

1 Esta invención provee un procedimiento para la
preparación de monohidrato de cefalexina, el ácido 7-(D-
2 alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico,
que comprende tratar una solución acuosa de una sal áci-
5 da de adición de cefalexina a una temperatura de por lo
menos aproximadamente 58°C. y por debajo de una tempera-
tura que causa la descomposición rápida de la cefalexina
con suficiente base para convertir la sal de cefalexina
a cefalexina en su forma zwitterion, precipitando por lo
10 tanto el monohidrato de cefalexina cristalina y separan-
do el monohidrato de cefalexina así producido, a partir
del medio acuoso.

15 Los cristales de esta nueva forma de cefalexina
obtenidos mediante el procedimiento de esta invención, son
grandes y extremadamente densos, y están admirablemente
adaptados para formulación, particularmente a formas sól-
lidas de dosis, tales como cápsulas llenadas y similares.

20 La forma cristalina novedosa provista mediante
el procedimiento de esta invención, tiene las siguientes
características singulares de difracción de rayos X a --
lambda = 1.5405 utilizando una fuente de Cu:Ni 15 Kv. --
30 ma.



378832

| | Separación <u>d</u> | Intensidades Relativas <u>I/I₁</u> |
|----|------------------------|--|
| | 15,15 | 0,40 |
| | 11,85 | 1,00 |
| 5 | 11,00 | 0,30 |
| | 9,36 | 0,20 |
| | 8,55 | 0,50 |
| | 7,86 | 0,50 |
| | 6,89 | 0,20 |
| 10 | 5,98 | 0,40 |
| | 5,39 | 1,00 |
| | 4,97 | 0,50 |
| | 4,76 | 0,40 |
| | 4,57 | 0,40 |
| 15 | 4,39 | 0,60 |
| | 4,22 | 0,60 |
| | 4,00 | 0,70 |
| | 3,86 | 0,70 |
| | 3,60 | 0,20 |
| 20 | 3,46 | 0,30 |
| | 3,24 | 0,60 |
| | 3,10 | 0,60 |
| | 2,98 | 0,40 |
| | 2,90 | 0,60 |
| 25 | 2,81 | 0,40 |

378832



1970

- 6 -

| | Separación <u>d</u> | Intensidades Relativas <u>I/I₁</u> |
|----|------------------------|--|
| 1 | 2,73 | 0,20 |
| | 2,68 | 0,40 |
| 5 | 2,63 | 0,10 |
| | 2,47 | 0,30 |
| | 2,41 | 0,15 |
| | 2,31 | 0,30 |
| | 2,25 | 0,30 |
| 10 | 2,12 | 0,10 |
| | 2,09 | 0,05 |
| | 2,01 | 0,02 |
| | 1,93 | 0,05 |
| | 1,87 | 0,05 |
| 15 | 1,85 | 0,05 |
| | 1,82 | 0,10 |
| | 1,72 | 0,05 |
| | 1,66 | 0,02 |
| | 1,62 | 0,02 |

20

Los cristales son de forma grande y extremadamente densos. Las características de tamaño y densidad producen una facilidad considerablemente más grande en las operaciones de formulación farmacéutica.

25

Además de tener características que hacen posible su empleo directamente en las operaciones de formulación,



1 el monohidrato cristalino puede ser secado al vacío a tem-
peraturas elevadas, como por ejemplo 60°C o más para pro-
ducir un polvo anhidro con la misma forma cristalina y
las propiedades ventajosas poseídas por el monohidrato.
5 La nueva forma de cefalexina anhidra cristalina es tam-
bién adecuada para la formulación de composiciones far-
macéuticas que contienen cefalexina.

Mediante el procedimiento de esta invención, el
monohidrato de cefalexina cristalina descrito en la pre-
10 sente con anterioridad, puede obtenerse a partir de ce-
falexina o a partir de cualesquiera de las sales ácidas
de adición de la misma, como por ejemplo la sal clorhi-
drato, sulfato, nitrato, fosfato o bromhidrato.

De conformidad con la presente invención, el mo-
15 nohidrato de cefalexina cristalino se prepara mediante
precipitación a partir de una solución acuosa mantenida
a más de aproximadamente 58°C de una sal ácida de adición
de cefalexina. La naturaleza de la sal ácida no es un as-
pecto crítico de la invención, siendo el único requisito
20 que la sal tenga una solubilidad apreciable en la solución
acuosa a la temperatura requerida. La precipitación del
monohidrato de cefalexina se logra mediante la adición a
la solución acuosa de una base, hasta que el pH de la so-
lución esté en la escala de aproximadamente un pH de 3.5
25 a aproximadamente un pH de 7, dentro de la cual escala de

378832



ABR. 1970

1 pH, la cefalexina existe en su forma zwitterion. La natu-
raleza de la base empleada similarmente no es crítica. A
fin de simplificar la purificación del monohidrato de ce-
falexina, sin embargo, se prefiere que la base empleada
5 sea una que forme una sal soluble en agua con el ácido
empleado en la formación de la sal de cefalexina.

 Como ilustrativo del procedimiento mediante el
cual esta invención puede realizarse, la cefalexina, se-
gún se prepara, por ejemplo mediante cualquiera de los mé-
10 todos descritos en la presente con anterioridad, se puri-
fica mediante (1) la suspensión del antibiótico o una sal
del mismo en un medio acuoso, (2) la adición de un ácido
fuerte en cantidad suficiente para disolver el antibióti-
co suspendido, (3) la elevación de la temperatura de la
15 solución sobre aproximadamente 58°C, (4) la precipitación
del antibiótico a partir de la misma mediante la adición
de una base, y (5) la separación del antibiótico cristali-
no mediante filtración, decantación o similares. Alternativa-
mente, las etapas (1) y (3) del procedimiento, pueden
20 llevarse a cabo a una temperatura de o superior a 58°C,
eliminando la necesidad de calentar la solución ácida del
antibiótico, y disminuyendo a un mínimo por lo tanto el
tiempo durante el cual el antibiótico está en contacto
con el ácido caliente. Como una alternativa adicional,
25 puede disolverse una sal ácida de adición de cefalexina

378832



1970

- 9 -

1 soluble en agua, sólida, en una solución acuosa, llevarse
se la solución a la temperatura requerida y efectuarse la
precipitación mediante la adición de base.

5 La solución sobrenadante saturada que contiene
monohidrato de cefalexina cristalina, puede enfriarse por
debajo de 58°C, como por ejemplo a la temperatura ambien-
te, sin la transformación de la forma cristalina de mono-
hidrato ya formada a la forma cristalina de dihidrato in-
deseable que cristaliza a partir de las soluciones acuo-
sas saturadas a temperaturas inferiores a 58°C.

10 El medio acuoso empleado en el procedimiento pue
de ser agua sola, o puede contener ciertos materiales or-
gánicos miscibles en agua que no interfieran para ayudar
en la disolución del antibiótico. Dichos materiales orgá-
nicos miscibles en el agua que no interfieren pueden in-
15 cluir, ilustrativamente, alcanoles inferiores, como por
ejemplo metanol, etanol, propanol y similares; dialquil-
cetonas inferiores como por ejemplo acetona, metiletilce-
tona o similares; y ácidos alcanóicos inferiores como por
ejemplo ácido acético, ácido propiónico o similares.

20 Incluyen ejemplos de ácidos fuertes para disolver
la cefalexina en el agua antes de realizar el procedimiento
de esta invención, ácidos minerales como por ejemplo ácidos
clorhídrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico y sulfúrico, o
25 ácidos orgánicos fuertes como por ejemplo ácido benzensulfónico



BR. 1970

378832

- 10 -

1 ácido toluensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, ácido benzóico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido ciclohexansulfónico, ácido tóluico, ácido o-clorobenzóico o similares.

5 La precipitación se logra mediante la adición de cualquier sustancia básica que sea soluble en agua y que forme una sal soluble en agua con el anión de la sal de cefalosporina. Dichas bases pueden incluir hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, 10 hidróxido de litio, hidróxido de amonio, hidróxido de metilamonio, hidróxido de dimetilamonio, hidróxido de trimetilamonio, hidróxido de etilamonio, hidróxido de dietilamonio, hidróxido de metiletilamonio, hidróxido de dimetiletilamonio, hidróxido de dietilmetilamonio, isopropilamina, dimetilisopropilamina, beta-hidroxietilamina, etilendiamina y similares. 15

La temperatura de la etapa de precipitación debe estar en o sobre aproximadamente 58°C. Las soluciones acuoso-ácidas de cefalexina precipitadas mediante la adición de base por debajo de esta temperatura, producen un 20 dihidrato que es eflorescente e inestable. Las temperaturas que exceden grandemente de 58°C provocan una descomposición más rápida del antibiótico y van a ser evitadas. La temperatura de precipitación óptima es de aproximadamente 25 60°C a aproximadamente 75°C.

378832



BR. 1970

- 11 -

1 Los siguientes ejemplos ilustrarán adicional-
mente el método de esta invención.

EJEMPLO I

5 Se suspende cefalexina, 15 g, en 100 ml de agua
a temperatura ambiente. Se agrega ácido clorhídrico con-
centrado gota a gota, en una cantidad justamente suficien-
te para disolver el antibiótico (90-100 gotas). La acidez
de la solución resultante es de un pH de 1.8-1.9. La so-
lución se calienta a aproximadamente 60°C mediante inmer-
10 sión en un baño de vapor y se agrega después en una forma
regularmente rápida hidróxido de amonio concentrado, con
agitación, a un pH de 4.3. Después de que se termina la
adición de hidróxido de amonio, el antibiótico cristali-
no que se ha precipitado se aísla mediante filtración, y
15 el producto se lava con una pequeña cantidad de agua pa-
ra separar cualquier cloruro de amonio coprecipitado.

EJEMPLO II

20 Se sigue el procedimiento del ejemplo I, excep-
to que el antibiótico se suspende primero en agua a una
temperatura de 65°C, antes de que se agregue el ácido pa-
ra efectuar la disolución.

EJEMPLO III

25 Se sigue el procedimiento del ejemplo II, excep-
to que se agrega ácido acético glacial para disolver la ce-
falexina suspendida.

POOR
QUALITY



1970

378832

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

5 1.- Procedimiento para la preparación de monohidrato de cefalexina, ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, que se caracteriza por tratar una solución acuosa de una sal ácida de adición de cefalexina a una temperatura de por lo menos aproximadamente 58°C y por debajo de una temperatura que provoque la
10 descomposición rápida de la cefalexina, con suficiente base para convertir la sal de cefalexina a cefalexina en su forma zwitterion, precipitando por lo tanto monohidrato de cefalexina cristalina y separando el monohidrato de cefalexina así producido del medio acuoso.

15 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la cefalexina o una sal ácida de la misma se suspende en una solución acuosa que contiene una cantidad suficiente de un ácido fuerte para disolver el antibiótico a aproximadamente 58°C; se agrega una base soluble
20 en agua para precipitar la cefalexina como su monohidrato; y se separa el monohidrato de cefalexina cristalina.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la base es hidróxido de amonio.

25 4.- El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la sal ácida de adición de cefalexina

378832



BR. 1970

1 es el acetato.

5.- El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la sal ácida de adición de cefalexina es el clorhidrato.

5 6.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 Abril 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25