

415420

-3 JU



P.- 54.339

F. E. 7-6-75

Case M-258767-S

Int. Cl.<sup>2</sup>. CO7D//A61K

M E M O R I A      D E S C R I P T I V A

para solicitar    PATENTE DE INVENCION    por 20 años

A nombre de    E.R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad norteamericana

con domicilio en    Lawrenceville-Princeton Road, Prince-  
ton, Nueva Jersey 08540, Estados Uni-  
dos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIHIDRATO  
DE ACIDO 7-(D-ALFA-AMINO-1,4-CICLOHEXADIEN-1-ILA-  
CETAMIDO)DESACETOXICEFALOSPORANICO"

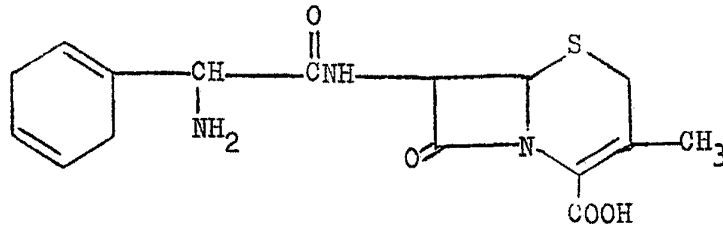
(Clase Internacional CO7d)

415420



Se ha encontrado que un derivado de cefalosporina, denominado cefradina, que tiene la siguiente estructura

5



10

tiene una considerable actividad antimicrobiana (Patente de los EE.UU. Nº 3.485.819).

15

Sin embargo, después de almacenamiento en condiciones extremadas, tiene lugar un cierto grado de descomposición. Además, la formulación de este compuesto presenta ciertos problemas importantes. El compuesto absorbe agua, lo que hace bastante difíciles la dosificación ponderal y la preparación de dosis unitarias. La absorción de agua después de la formulación puede afectar al aspecto y a la calidad del producto final. Para hacer máxima la estabilidad, es deseable encontrar formas del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico menos susceptibles a descomponer

20

25

415420



se, pero que conserven aún propiedades antimicrobianas.

Esta invención se refiere al dihidrato de cefradina, una forma más estable del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico, que además no absorbe agua al reposar, permitien  
5 do con ello una preparación más fácil de formulaciones farmacéuticas.

Además, esta invención comprende métodos para preparar dicho dihidrato, composiciones farmacéuti  
10 cas en que se incorpora dicho dihidrato, y métodos para utilizar dichas composiciones.

El ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico (comúnmente cefradina) se obtiene por el procedimiento general de la  
15 patente de los EE.UU. Nº 3.485.819, en forma de un material que absorbe agua al reposar. Con el fin de estar seguro de la cantidad de ingrediente activo que ha de po  
nerse en diversas formas de dosificación, el contenido de humedad de la atmósfera tiene que controlarse cuida  
20 dosamente. Sin embargo, incluso si puede eliminarse la exposición a la humedad, el producto de formulación sólido final, especialmente en forma de tabletas, está ex  
puesto a los efectos de la absorción de agua, lo que dis  
minuirá la calidad de la forma de dosificación.

25 El dihidrato de esta invención es un mate-

415420



rial cristalino que tiene un espectro de difracción de rayos X que es netamente distinto del de la cefradina ordinaria. Los nuevos cristales de dihidrato de cefradina tienen las siguientes propiedades, únicas en su género, de difracción de rayos X, usando una fuente de radiación de cobre K-alfa.

Radiación con rayos X de cobre K-alfa

	<u>2θ</u>	<u>Intensidad</u>
10	2,29	débil
	2,46	débil
	2,49	muy débil
	2,56	muy débil
	2,62	débil
15	2,64	muy débil
	2,67	débil
	2,79	muy débil
	2,92	fuerte
	2,95	muy débil
20	3,07	débil
	3,19	media
	3,41	media
	3,47	media
	3,57	muy fuerte
25	3,65	débil

415420



1973

	<u>2θ</u>	<u>Intensidad</u>
	3,74	débil
	3,78	débil
	3,85	muy débil
5	3,93	muy débil
	4,23	débil
	4,43	débil
	4,57	muy débil
	5,07	media
10	5,20	media
	5,60	fuerte
	5,8	media
	6,0	muy débil
	6,2	media
15	7,0	débil
	8,6	débil
	10,4	débil
	11,5	fuerte

20                      Además, los cristales de dihidrato de ce-  
fradina aparecen normalmente en una forma prismática fir-  
me, con densidades aparentes de hasta 0,7 g/ml. Por el  
contrario, la cefradina común se da en forma de crista-  
les de forma de varillas, con densidades aparentes gene-  
ralmente inferiores a 0,4 g/ml.

25



Además, el dihidrato de cefradina difiere de la cefradina común por su comportamiento al eliminarse agua por secado en vacío a temperaturas elevadas.

5 El espectro de difracción de rayos X de la cefradina común no cambia durante el proceso de secado, y el material seco recupera agua al exponerse a la atmósfera, dando de nuevo el producto original. Por el contrario, el espectro de rayos X del dihidrato de cefradina sí cambia de modo significativo e irreversible  
10 durante el proceso de secado.

Sorprendentemente, la solubilidad del dihidrato en agua difiere significativamente de la del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilcetamido)desacetoxicefalosporánico convencional, al mismo tiempo que se  
15 mantiene la actividad antimicrobiana,

El dihidrato no se forma fácilmente de modo directo a partir de la cefradina común sólida. El método general para preparar el dihidrato comprende una neutralización cuidadosa de una disolución de una sal  
20 del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico convencional, en un intervalo de temperatura de 0° a 25°C, preferiblemente de 15° a 25°C. La sal del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico puede ser o  
25 bien una sal por adición de ácido, tal como un clorhidra

415420



to, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, acetato, etc.,  
o bien una sal básica del ácido carboxílico, tal como la  
de sodio, potasio, amonio, trietilamina, etc., con o sin  
la presencia de un carbonato soluble tal como carbonato  
5 de sodio y bicarbonato de amonio. Las sales de ácido pue-  
den ser neutralizadas por adición cuidadosa de una base  
tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.,  
y las sales alcalinas lo pueden ser por adición de un  
ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, áci-  
10 do fosfórico, etc. Al elegir la sal a emplear y el ácido  
o la base a añadir, se habría de emplear una combinación  
de modo que se obtenga una sal altamente soluble en agua.

Con el fin de hacer máximos los rendimien-  
tos, se prefiere llevar a cabo los procedimientos antes  
15 descritos en presencia de cristales de siembra del dihi-  
drato.

El dihidrato encuentra utilidad como un an  
tibiótico que tiene la propiedad adicional de una mayor  
estabilidad con respecto a las formas convencionales. El  
20 intervalo de dosificación del dihidrato es similar al de  
otras cefalosporinas, aunque pueden hacerse ajustes pe-  
queños para compensar el contenido de agua. Así, se em-  
plearán en general dosis unitarias de desde 0,05 g. a  
2,0 g., y preferiblemente de 0,1 g. a 1 g.

25 El modo más deseable de administrar el di-

415420

-3



hidrato es por vía oral, por ejemplo con un diluyente  
inerte o con un excipiente comestible asimilable, o pue-  
de introducirse en cápsulas de gelatina duras o blandas,  
o puede comprimirse en forma de tabletas, o puede incor-  
5 porarse directamente con el alimento de la ración nor-  
mal. Para administración terapéutica por vía oral, los  
compuestos activos de esta invención pueden incorporarse  
se con excipientes, y pueden ser empleados en forma de  
tabletas, pastillas, cápsulas, suspensiones, sellos, go-  
10 ma de mascar, y similares. Estas composiciones y prepa-  
rados han de contener al menos 0,1% de compuesto activo.  
Naturalmente, el tanto por ciento en las composiciones y  
preparados puede ser variado, y convenientemente puede  
estar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% o  
15 más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto ac-  
tivo en estas composiciones o preparados terapéuticamen-  
te útiles es tal que se obtiene con ella una dosificación  
adecuada. Las composiciones o preparados preferidas se-  
gún la presente invención se preparan de modo que una  
20 forma unitaria de dosificación oral contiene entre apro-  
ximadamente 0,1 g. y 1 g. de compuesto activo.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsu-  
las y similares pueden contener también los siguiente:  
un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma acacia,  
25 fécula de maíz o gelatina; y un excipiente tal como fos-

415420



fato dicálcico; un agente desintegrante tal como fécula  
de maíz, fécula de patata, ácido algínico y similares; un  
lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente  
edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un  
5 agente saporífero o aromatizante, tal como menta, aceite  
de pirola o aroma de cereza. Cuando la forma de dosifica  
ción unitaria es una cápsula, puede contener, además de  
materiales del tipo anterior, un excipiente líquido, tal  
como un aceite graso. Pueden estar presentes otros diver  
10 sos materiales tales como recubrimientos, o para modifi  
car de otro modo la forma física de la unidad de dosifi  
cación, por ejemplo las tabletas, píldoras o cápsulas  
pueden recubrirse con goma laca, azúcar, o con ambas sus  
tancias. Naturalmente, cualquier material usado para pre  
15 parar cualquier forma de dosificación unitaria ha de ser  
farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en  
las proporciones empleadas. Además, pueden emplearse for  
mas inyectables y de supositorios.

La invención se describirá ahora con mayor  
20 detalle en conjunción con los ejemplos específicos si  
guientes.

Ejemplo 1

Preparación de dihidrato de cefradina

25 (a) Se pone en suspensión cefradina (3,00

415420



1973

kilogramos) (patente de los EE.UU. Nº 3.485.819) en agua (20 litros) a 20°C. Se añade carbonato de sodio anhidro sólido (1,0 kilogramo) de una sola vez, con agitación eficaz. En unos pocos minutos se forma una disolución.

5 Esta disolución es sometida a filtración y clarificación a través de una almohadilla clarificante, y el producto de filtración es enfriado a 15-20°C. Se añade ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 0,6 litros) durante un período de aproximadamente 2 horas, con agitación con

10 tinua y adición frecuente de pequeñas cantidades de cristales de siembra de dihidrato de cefradina. La adición de ácido es interrumpida tan pronto como el desarrollo de cristales se hace evidente en la mezcla, y la agitación se continúa durante aproximadamente 1 hora. Después

15 de este período se reanuda la adición de ácido, y se continúa a baja velocidad hasta que el pH de la mezcla muestra un descenso relativamente repentino a aproximadamente pH 6,0-5,5. El consumo total de ácido es de aproximadamente 1,4 litros. La suspensión de cristales se agita

20 durante otra hora a 15 hasta 25°C. Los cristales se recogen por filtración, y la torta del filtro se lava con agua fría (3 litros), y después con acetona acuosa al 80% (aproximadamente 10 litros). La torta es secada a temperatura ambiente en un secador de lecho fluidizado,

25 hasta que desaparece la diferencia de temperatura a tra-

415420

-3



vés del lecho. Se obtiene dihidrato de cefradina puro (2,18 kilogramos, ó 70% en moles), idéntico en todos los aspectos a una muestra normal.

(b) Se disuelve cefradina (23 gramos) en  
5 agua (80 ml.) por adición de ácido clorhídrico concentra  
do (4,4 ml.). Esta disolución se carga en un depósito de  
alimentación de un cristalizador. Otro depósito de alimen  
tación se carga con disolución acuosa de hidróxido de so  
dio (20% en peso/volumen). El recipiente de cristaliza  
10 ción se carga con agua (50 ml.), y se disponen controles  
automáticos de suministro de hidróxido de sodio para man  
tener un pH de 5,5 durante la totalidad de la operación.  
El agua del cristalizador es enfriada a aproximadamente  
5°C, y se añade la disolución ácida de cefradina a una  
15 velocidad de aproximadamente 0,5 ml por minuto. A cortos  
intervalos se añaden cristales de siembra de dihidrato  
de cefradina, hasta que puede observarse el crecimiento  
de cristales. Parte de la mezcla de cristalización puede  
añadirse intermitentemente por medio de una bomba de en  
20 granajes de alta velocidad, en un circuito de recircula  
ción, para proporcionar cierta acción abrasiva sobre los  
cristales, con el fin de dejar al descubierto nuevos lu  
gares activos de cristalización. La temperatura es man  
nida a aproximadamente 5°C durante toda la cristalización.  
25 La suspensión de cristales es agitada durante aproxima-

415420



mente 30 minutos después de la terminación de las adicio-  
nes, y los cristales con aislados por filtración. La tor-  
ta del filtro es lavada con agua (20 ml.) y acetona al  
80% (100 ml.) y el producto es secado en vacío a tempera-  
5 tura ambiente. Se obtiene dihidrato de cefradina puro (18,8  
gramos o 78% molar), idéntico en todos los aspectos a una  
muestra normal.

(c) Se pone en suspensión cefradina (25 gra-  
mos) con agua (100 ml.) y se añade trietilamina (7,8 ml.)  
10 lentamente hasta que se consigue una disolución transpa-  
rente. Esta disolución es filtrada y cargada en un depó-  
sito de alimentación de un cristalizador. Un segundo de-  
pósito de alimentación se carga con ácido clorhídrico con-  
centrado, y se conecta con el recipiente cristalizador  
15 por medio de una válvula controlada por el pH. El reci-  
piente cristalizador es cargado con disolución acuosa sa-  
turada de cefradina a pH 5; pueden usarse las aguas ma-  
dres de una operación anterior de cristalización (100 ml.).  
La temperatura en el cristalizador se ajusta a aproxima-  
20 damente 10°C, y el controlador de pH se ajusta a 5,0. La  
disolución de cefradina y trietilamina se carga ahora en  
el cristalizador a una velocidad de aproximadamente 0,5  
a 1,0 ml. por minuto. Se añaden cristales de siembra de  
dihidrato de cefradina finamente molidos, y la mezcla es  
25 agitada eficazmente durante la cristalización. Una vez

415420



que se completan las adiciones, la agitación se continúa durante 30 minutos. Los cristales son separados sobre un filtro, y se lavan con agua (25 ml.) y acetona al 80% (100 ml.). El secado aporta dihidrato de cefradina puro  
5 (20,8 gramos ó 81% en moles), idéntico en todos los aspectos a la muestra normal.

(d) Se disuelve cefradina bruta (25 gramos) en agua (100 ml.) por adición rápida de ácido clorhídrico (4,7 ml.). La disolución, de pH 2,0, fué filtrada y  
10 clarificada, y el producto de filtración fué cargado en un recipiente cristalizador. La temperatura se hizo descender a 5°C, y la disolución fué agitada rápidamente. Se añadió gota a gota disolución acuosa de hidróxido de sodio (20% en peso/volumen.), al mismo tiempo que pequeñas  
15 cantidades de cristales de siembra de dihidrato de cefradina finamente molidos. La adición de hidróxido de sodio se hizo más lenta una vez que el pH hubo llegado a 2,5 y los cristales de siembra estuvieron creciendo visiblemente. La temperatura de la mezcla se dejó subir lentamente a 20°C. Se continuó la adición de hidróxido de  
20 sodio hasta que se alcanzó un pH de 5,6 al cabo de un tiempo de cristalización de aproximadamente 3 horas; el consumo total fué de 11,0 ml. La suspensión fué agitada durante otra hora, y los cristales fueron recogidos sobre un filtro. La torta fué lavada con agua (10 ml.) y  
25



con acetona acuosa al 80% (100 ml.) y fué secada en un lecho fluidizado durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se obtuvo dihidrato de cefradina puro (23,2 gramos, ó 88% en moles), idéntico en todos los aspectos a una muestra normal.

### Ejemplo 2

#### Preparación de formulación en forma de cápsulas

Ingrediente	Miligramos por cápsula
Dihidrato de ácido 7-(D- -alfa-amino-1,4-ciclohe- xadien-1-ilacetamido)des acetoxicefalosporánico . . . .	400
Almidón . . . . .	80
Estearato de magnesio . . . . .	5

Se mezclan conjuntamente el ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio. La mezcla se usa para llenar cápsulas cilíndricas duras de un tamaño adecuado, con un peso de llenado de 485 miligramos por cápsula.

### Ejemplo 3

#### Preparación de formulación en forma de tabletas

25  
16-6-73

415420



	<u>Ingrediente</u>	<u>Miligramos por</u> <u>tableta</u>
5	Dihidrato de ácido 7-( <u>D</u> - -alfa-amino-1,4-ciclohe- xadien-1-ilacetamido)des acetoxicefalosporánico . . . . .	300
	Lactosa . . . . .	200
	Fécula de maíz (para mezcla) . . . . .	50
10	Fécula de maíz (para pasta) . . . . .	50
	Estearato de magnesio . . . . .	6

Se mezclan conjuntamente el ingrediente ac-  
tivo, la lactosa y la fécula de maíz (para mezcla). La  
15 fécula de maíz (para pasta) se pone en suspensión en agua  
en una proporción de 10 gramos de fécula de maíz por 80  
mililitros de agua, y se calienta con agitación para for-  
mar una pasta. Esta pasta se usa después para granular  
los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se hacen pa-  
20 sar a través de un tamiz del nº 8 y se secan a 50°C. Los  
gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz del  
Nº 16. La mezcla es lubricada con estearato de magnesio  
y se comprime a la forma de tabletas en una máquina adecua-  
da para la formación de tabletas. Cada tableta contiene  
25 300 miligramos de ingrediente activo.

16-6-73

415420 ->



5 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en los Estados Unidos de América, el 1 de  
Junio de 1.972, bajo el nº 258.767, se acoge a los be  
neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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 siguien  
tes:

20

1ª.- Un procedimiento para la preparación  
de dihidrato de ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexa-  
dien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico, caracte  
rizado por neutralizar una sal por adición de ácido o  
una sal básica de ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexa

25

3-12-73

- 16 -

MM

415420



dien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico en presen-  
cia de agua, a una temperatura de aproximadamente 0°C  
a aproximadamente 25°C.

5           2ª.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 1ª, en el que dicha sal por adición de ácido es  
clorhidrato de ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-  
-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico.

10           3ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
2ª, en el que la sal es neutralizada con hidróxido de  
sodio.

15           4ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, en el que durante la neutralización se añaden cris-  
tales de siembra de dihidrato de ácido 7-(D-alfa-amino-  
-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporá-  
nico.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, en el que dicha sal básica es neutralizada con áci-  
do clorhídrico.

20           6ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, en el que dicha sal básica es la sal de sodio o la  
sal de trietilamina del ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclo  
hexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico, y en  
el que la neutralización es efectuada con ácido clorhí-  
drico.

25           7ª.- Un procedimiento según la reivindicación

415420



1ª, para preparar dihidrato de ácido 7-(D-alfa-amino-  
-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporá-  
nico, que comprende neutralizar una disolución acuosa  
5 de una sal básica de ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico en presencia de un carbonato soluble.

8ª.- Un procedimiento para la preparación de dihidrato de ácido 7-(D-alfa-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetamido)desacetoxicefalosporánico.

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

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

15

Madrid,

P.A.

-7 012. 1973

Oscar de Elzaburo®

Per-Rodriguez

3-12-73  
jui