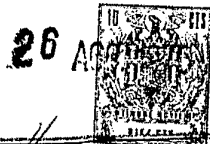


415675

REF.: Cephalexin Na
(SY 1339)



FC 24-11-75

Int. Cl.: CO7D/A61K

Nº 415.675

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y. U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA SODICA
O POTASICA CRISTALINO

Prioridad: Patente estadounidense n.º 260.885 del 8-6-72

**POOR
QUALITY**

415675

- 3 -



1 ma de ácidos libres, por ejemplo, en Journal of Pharmaceuti-
cal Sciences, 59(12), 1809-1814 (1970), en las patentes esta-
dounidenses 3.502.663, 3.531.481 y 3.655.656 (todas ellas
Farmdoc 78.507R) en la patente canadiense 891.195 (y belga
5 764.055; Farmdoc 60.231S).

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una forma cristalina es-
pecífica de monohidrato de cefalexina sódica y de monohidrato
de cefalexina potásica y procedimientos para su preparación.
10 Estos compuestos son útiles agentes antibacterianos en tera-
pia animal, incluido el hombre, poseen buena estabilidad y
proporcionan niveles efectivos en sangre tanto por administra-
ción oral como parenteral. Su naturaleza química y física
exacta y reproducible los hace muy adecuados para la produc-
15 ción comercial eficiente y posterior formulación.

Por lo tanto, esta invención proporciona monohidra-
to de cefalexina potásica cristalino que presenta esencial-
mente los siguientes valores del difractograma de rayos X en
polvo:

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | 1 | 17,99 | 10 |
| | 2 | 16,32 | 100 |
| | 3 | 11,07 ancha | 10 |
| 25 | 4 | 9,36 | 15 |
| | 5 | 8,30 | 45 |
| | 6 | 7,92 | 20 |
| | 7 | 6,00 | 5 |
| | 8 | 4,75 | 30 |
| 30 | 9 | 4,58 ancha | 25 |



415675

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 10 | 4,32 ancha | 5 |
| | 11 | 4,06 | 35 |
| 5 | 12 | 3,82 | 30 |
| | 13 | 3,67 | 20 |
| | 14 | 3,32 | 15 |
| | 15 | 3,15 ancha | 5 |
| | 16 | 3,00 ancha | 15 |
| 10 | 17 | 2,78 | 5 |

Esta invención también proporciona monohidrato de cefalexina sódica cristalino que presenta esencialmente los siguientes valores del difractograma de rayos X en polvo:

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 15 | 1 | 17,68 | 15 |
| | 2 | 15,68 | 100 |
| | 3 | 10,42 | 50 |
| | 4 | 9,50 | 20 |
| 20 | 5 | 7,75 | 80 |
| | 6 | 5,91 | 30 |
| | 7 | 5,10 | 25 |
| | 8 | 4,57 ancha | 70 |
| | 9 | 4,34 | 30 |
| | 10 | 4,25 | 15 |
| 25 | 11 | 4,00 | 50 |
| | 12 | 3,88 | 30 |
| | 13 | 3,78 ancha | 30 |
| | 14 | 3,65 ancha | 30 |
| | 15 | 3,53 | 10 |
| 30 | 16 | 3,35 ancha | 5 |

415675



1

5

10

15

20

25

30

| <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 17 | 3,27 ancha | 5 |
| 18 | 3,12 ancha | 5 |
| 19 | 3,04 ancha | 30 |
| 20 | 2,72 | 10 |

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de monohidrato de cefalexina potásica cristalino que presenta esencialmente los siguientes valores del difractograma de rayos X en polvo:

| <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 17,99 | 10 |
| 2 | 16,32 | 100 |
| 3 | 11,07 ancha | 10 |
| 4 | 9,36 | 15 |
| 5 | 8,30 | 45 |
| 6 | 7,92 | 20 |
| 7 | 6,00 | 5 |
| 8 | 4,75 | 30 |
| 9 | 4,58 ancha | 25 |
| 10 | 4,32 ancha | 5 |
| 11 | 4,06 | 35 |
| 12 | 3,82 | 30 |
| 13 | 3,67 | 20 |
| 14 | 3,32 | 15 |
| 15 | 3,15 ancha | 5 |
| 16 | 3,00 ancha | 15 |
| 17 | 2,78 | 5 |

o monohidrato de cefalexina sódica cristalino que presenta esencialmente los siguientes valores del difractograma de ra-

415675

- 6 -



1 yos X en polvo:

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | 1 | 17,68 | 15 |
| 5 | 2 | 15,68 | 100 |
| | 3 | 10,42 | 50 |
| | 4 | 9,50 | 20 |
| | 5 | 7,75 | 80 |
| | 6 | 5,91 | 30 |
| 10 | 7 | 5,10 | 25 |
| | 8 | 4,67 ancha | 70 |
| | 9 | 4,34 | 30 |
| | 10 | 4,25 | 15 |
| | 11 | 4,00 | 50 |
| 15 | 12 | 3,88 | 30 |
| | 13 | 3,78 ancha | 30 |
| | 14 | 3,65 ancha | 30 |
| | 15 | 3,53 | 10 |
| | 16 | 3,35 ancha | 5 |
| 20 | 17 | 3,27 ancha | 5 |
| | 18 | 3,12 ancha | 5 |
| | 19 | 3,04 ancha | 30 |
| | 20 | 2,72 | 10 |

25 El procedimiento de esta invención consiste en
disolver cefalexina en un disolvente orgánico en presencia de
un equivalente como mínimo de una base, para formar una solu-
ción y hacer reaccionar dicha solución con otra previamente
preparada de una base sódica o potásica fuerte, soluble en el
disolvente, para producir y precipitar el producto cristalino
30 deseado.



1 En el procedimiento de esta invención, la cefale-
xina de partida se encuentra en el caso más preferido en for-
ma de su monohidrato. La cefalexina se disuelve en un disolven-
te orgánico que está preferiblemente seco y es preferiblemen-
5 te un hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno, cloro-
formo o tetracloroetano o un alcohol alifático como, por ejem-
plo, alcohol isopropílico. A la mezcla de cefalexina y disolven-
te orgánico se añade por lo menos un equivalente de una base,
que preferiblemente es una amina orgánica y todavía mejor es
10 una amina terciaria como trietilamina. Las sales sódica o po-
tásica cristalinas se forman por adición a la solución ante-
rior de otra previamente preparada de una base sódica o potá-
sica fuerte, soluble en el disolvente, preferiblemente una
sal sódica o potásica de un ácido orgánico como acético, butí-
15 rico o caproico o un alcóxido sódico o potásico, como terc-bu-
tóxico sódico o potásico. Las bases más preferidas para uso en
el procedimiento de esta invención son los 2-etil-hexanoatos
de sodio y de potasio, debido a su disponibilidad y a su ade-
cuada solubilidad en los disolventes orgánicos. La base sódica
20 o potásica se disuelve preferiblemente en un disolvente anhi-
drido y todavía mejor en un alcohol anhidro como alcohol isopro-
pílico, metanol, etanol o alcohol terc-butílico.

 En el tratamiento de las infecciones bacterianas
en el hombre, los compuestos de esta invención son administra-
25 dos por vía tópica, oral y parenteral, de acuerdo con los pro-
cedimientos convencionales para la administración de antibióti-
cos, en una cantidad que oscila aproximadamente entre 5 y 125
mg/kg/día y preferiblemente entre 15 y 50 mg/kg/día en dosis
fraccionadas, v.g. tres o cuatro veces al día. Se administran
30 en forma de dosis unitarias que contienen, por ejemplo, 125,

415675



1 250, 500, 1000 y 2000 mg de ingrediente activo, con vehículos
o excipientes adecuados y fisiológicamente aceptables. Las do-
sis unitarias pueden estar en forma de preparados líquidos co-
mo soluciones, dispersiones, emulsiones o en una forma sólida
5 como tabletas, cápsulas, etc.

Los ejemplos dados a continuación se dan como ilus-
trativos y no como limitativos de esta invención. Todas las
temperaturas se dan en grados centígrados. El disolvente
"Skellysolve B" es una fracción de éter de petróleo que hierve
10 a 60-68°C, constituida esencialmente por n-hexano.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

Síntesis de monohidrato de cefalexina sódica

15 A 12 g (0,0327 moles) de monohidrato de cefalexina
en 100 ml de alcohol isopropílico (AIP) a 25°C se añaden
16 ml (0,113 moles) de trietilamina (TEA) y 16 ml de agua des-
ionizada. A la solución transparente se añaden 100 ml de alco-
hol isopropílico y a lo largo de un periodo de 5 minutos se
agregan 20 ml (0,036 moles) de una solución al 30 % de etil-
20 hexanoato sódico (EHS) en alcohol isopropílico. Después de
agitar durante 30 minutos a 25°C (temperatura ambiente), se
añaden 200 ml de alcohol isopropílico. Después de agitar du-
rante una hora a 0°C, se filtra la mezcla de reacción y el
precipitado se seca en una estufa de vacío durante 15 a 20 ho-
25 ras a 20-25°C (temperatura ambiente). Después de secar, el ma-
terial es un polvo blanco y cristalino que pesa 11,45 g (ren-
dimiento: 90 %), en el que los análisis IR, RMN, elemental y
biológico concuerdan.

30 $C_{16}H_{15}N_3SO_4 \cdot Na \cdot H_2O$ requiere: C, 49,60; H, 4,66;
N, 10,85; H₂O, 4,65.

415675

- 9 -



1 Encontrado: C, 49,39; H, 4,76; N, 10,64; H₂O, 5,25.

Biopotencia teórica: 897 mcg/mg

Biopotencia experimental: 915 mcg/mg

5 Forma de los cristales : entre balón de futbol y
 agujas cortas

Punto de fusión: 175-225°C con descomposición.

La cefalexina sódica así formada ha sido utilizada para formular dosis orales y parenterales, es decir polvos, cápsulas y escamas.

10

EJEMPLO 2

Síntesis de monohidrato de cefalexina potásica

15 A 12 g (0,0327 moles) de monohidrato de cefalexina
 en 100 ml de alcohol isopropílico a 25°C se añaden 16 ml
 (0,113 moles) de trietilamina y 12 ml de agua desionizada.
20 A la solución transparente se agregan 100 ml de alcohol iso-
 propílico y, a lo largo de un periodo de 5 minutos, se añaden
 22 ml (0,036 moles) de una solución al 30 % de etilhexanoato
 potásico (EHK) en alcohol isopropílico. Después de agitar du-
 rante 30 minutos a 25°C (temperatura ambiente), se añaden
25 200 ml de alcohol isopropílico. Después de agitar durante
 una hora a 0°C, se filtra la mezcla de reacción y el preci-
 pitado se seca en una estufa de vacío durante 15 a 20 horas
 a 20-25°C (temperatura ambiente). Después de seco, el mate-
 rial es un polvo blanco y cristalino que pesa 11,85 g (rendi-
 miento: 89 %); los análisis IR, RMN, elemental y biológico
 concuerdan.

25

$C_{16}H_{16}N_3SO_4 \cdot K \cdot H_2O$ requiere: C, 47,60; H, 4,47;
N, 10,40; H₂O, 4,48

30

Encontrado: C, 48,40; H, 41,39; N, 11,08; H₂O, 3,69.

415675



1

Biopotencia teórica: 860 mcg/mg

Biopotencia experimental: 864 mcg/mg

Forma de los cristales : rosetas

Punto de fusión : 190-230°C con descompo-

5

sición.

La cefalexina potásica así formada ha sido utilizada para formular productos orales y parenterales, v.g. polvos y cápsulas.

EJEMPLO 3

10

Síntesis de monohidrato de cefalexina sódica

15

Se suspenden 550 mg (1,5 milimoles) de monohidrato de cefalexina en 25,0 ml de acetonitrilo a 25°C. A la suspensión se añaden 1,25 ml (5 %) de agua. La disolución se consigue agregando 1,0 ml (7 milimoles) de trietilamina. La solución transparente puede ser filtrada rápidamente en este momento. La sal sódica se forma por adición gota a gota de 1,0 ml de una solución al 30 % de etil-hexanoato sódico en acetona (1,8 milimoles). Precipita rápidamente un sólido de la solución. El sistema resultante se diluye con 75,0 ml de acetato de etilo. Al cabo de una hora, se filtran los cristales blancos y se lavan con acetato de etilo. Al secar se obtiene un rendimiento de 470 mg (89 % del teórico).

20

Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

25

$C_{16}H_{16}N_3SO_4Na \cdot H_2O$ requiere: C, 49,60; H, 4,69; N, 10,85; S, 8,28; H₂O, 4,65

Encontrado: C, 49,49; H, 4,62; N, 10,99; S, 8,57; H₂O, 4,63.

30

Biopotencia teórica : 897 mcg/mg

Biopotencia experimental: 908 mcg/mg

Forma de los cristales : varillas cortas y agujas



415675

1 La cefalexina sódica así formada ha sido utilizada en la formulación de dosis orales y parenterales, es decir, polvos, tabletas, cápsulas y escamas.

EJEMPLO 4

5 Síntesis de monohidrato de cefalexina sódica

A. Preparación de EHS-AIP-H₂O

Se prepara EHS-AIP (38,9 % de EHS) (KF H₂O = 0,25%) hasta un 25 % de EHS y un contenido en agua del 10 % de la siguiente forma:

10 Se agitan 644 ml de EHS-AIP (38,9 % de EHS) y se añaden 100 ml de agua desionizada. La solución se lleva a 1000 ml por adición de isopropanol. Esta solución de reserva se utiliza para la cristalización.

15 B. Preparación de monohidrato de cefalexina sódica

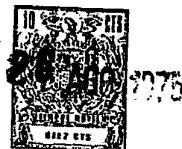
1. Se agitan 1000 g (2,88 moles) de cefalexina (forma anhidra) en 8 litros de cloruro de metileno seco (MeCl₂) y 600 ml de TEA (4,28 moles a 20-25°C) (1,5 moles de TEA/mol de cefalexina). Se continúa agitando hasta que se obtiene una solución, lo que ocurre con bastante rapidez aunque puede observarse una ligera turbidez.

2. Una vez completada la disolución, se añaden 200 g de carbón activo ("Darco KB") y la suspensión se agita durante 15 minutos.

25 3. Se filtra la suspensión y la torta se lava con cloruro de metileno para obtener una transferencia completa del producto. Debe obtenerse un volumen del orden de 12 litros.

30 4. La solución en cloruro de metileno se calienta a 38-40°C. En este momento el sistema se encuentra próximo al punto de ebullición. Se añaden 600 ml de metanol a la solución de cloruro de metileno seguido de la adición in-

415675



1 mediata de 2000 ml de la solución previamente preparada de
EHS-AIP-H₂O, a lo largo de un periodo de algunos minutos. La
adición se realiza con lentitud suficiente para que no se
5 lo más rápidamente posible porque se ha demostrado que si la
cristalización no tiene lugar pronto, se produce una descom-
posición y se obtiene un producto de baja potencia). Se ob-
serva una ligera turbidez después de completada la adición.

10 5. Se añaden 6 litros de acetato de etilo durante
4 a 5 minutos. La temperatura se mantiene a unos 38^oC duran-
te la adición. La solución se siembra con cristales de cefa-
lexina sódica y la cristalización debe iniciarse bastante rá-
pidamente. Si la cristalización no es aparente al cabo de 5
15 minutos, se agregan 1,5 litros de acetato de etilo. La sus-
pensión se agita durante 20 minutos y se añaden 4,5 litros
más de acetato de etilo a lo largo de algunos minutos (acc-
tato de etilo total: 12,0 litros).

20 6. La suspensión se agita a 35-38^oC durante 15 mi-
nutos y la temperatura se baja lentamente a lo largo de 30
minutos hasta llegar a 20^oC. La suspensión se agita durante
una hora a 20^oC.

25 7. Se filtra la suspensión y la torta se lava con
12 litros de acetato de etilo-MeCl₂ (50-50) seguido de 12 li-
tros de acetato de etilo. La torta se seca en estufa de va-
cío a unos 25^oC. En el laboratorio, la torta se seca en un
desecador de vacío durante la noche (probablemente la torta
podría secarse a 30^oC bajo alto vacío).

30 8. El rendimiento es alrededor de 1000 g de sal só-
dica (88-90 %).

415675

- 13 -



1 Filmas de rayos X en polvo de monohidrato de cefalexina sódica y monohidrato de cefalexina potásica

Los diagramas de difracción de rayos X de los materiales anteriores se tomaron en una cámara de polvo Debye-Scherrer de 114,6 mm de diámetro. La radiación utilizada fue CuK_α filtrada con vanadio. El polvo (200 mallas) estaba sostenido en un capilar Lindemann de 0,3 mm de diámetro. Las distancias interplanares [$d(\text{Å})$] se encuentran a continuación junto con las intensidades relativas de las líneas, estimadas visualmente.

10 Monohidrato de cefalexina potásica

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia $d, (\text{Å})$</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|---|--------------------------------|
| | 1 | 17,99 | 10 |
| 15 | 2 | 16,32 | 100 |
| | 3 | 11,07 ancha | 10 |
| | 4 | 9,36 | 15 |
| | 5 | 8,30 | 45 |
| | 6 | 7,92 | 20 |
| 20 | 7 | 6,00 | 5 |
| | 8 | 4,75 | 30 |
| | 9 | 4,58 ancha | 25 |
| | 10 | 4,32 ancha | 5 |
| | 11 | 4,06 | 35 |
| 25 | 12 | 3,82 | 30 |
| | 13 | 3,67 | 20 |
| | 14 | 3,32 | 15 |
| | 15 | 3,15 ancha | 5 |
| | 16 | 3,00 ancha | 15 |
| 30 | 17 | 2,78 | 5 |

415675



1073

1

Monohidrato de cefalexina sódica

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | 1 | 17,68 | 15 |
| 5 | 2 | 15,68 | 100 |
| | 3 | 10,42 | 50 |
| | 4 | 9,50 | 20 |
| | 5 | 7,75 | 80 |
| | 6 | 5,91 | 30 |
| 10 | 7 | 5,10 | 25 |
| | 8 | 4,67 ancha | 70 |
| | 9 | 4,34 | 30 |
| | 10 | 4,25 | 15 |
| | 11 | 4,00 | 50 |
| 15 | 12 | 3,88 | 30 |
| | 13 | 3,78 ancha | 30 |
| | 14 | 3,65 ancha | 30 |
| | 15 | 3,53 | 10 |
| | 16 | 3,35 ancha | 5 |
| 20 | 17 | 3,27 ancha | 5 |
| | 18 | 3,12 ancha | 5 |
| | 19 | 3,04 ancha | 30 |
| | 20 | 2,72 | 10 |

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

REIVINDICACIONES

30 1. Un procedimiento para la preparación de monohidrato de cefalexina sódica o potásica cristalino que presenta esencialmente los siguientes valores del difractograma de rayos X en polvo:

MC

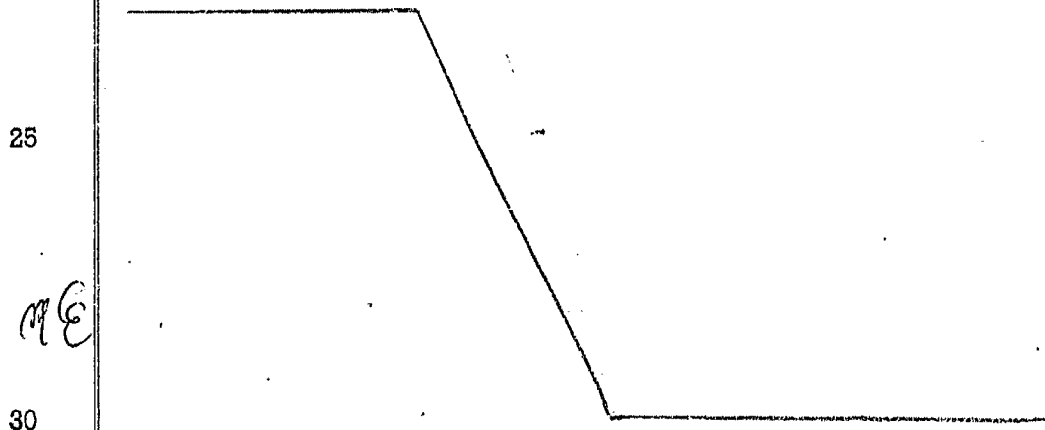
415675

26



| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d, (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1 | 17,99 | 10 |
| | 2 | 16,32 | 100 |
| 5 | 3 | 11,07 ancha | 10 |
| | 4 | 9,36 | 15 |
| | 5 | 8,30 | 45 |
| | 6 | 7,92 | 20 |
| | 7 | 6,00 | 5 |
| 10 | 8 | 4,75 | 30 |
| | 9 | 4,58 ancha | 25 |
| | 10 | 4,32 ancha | 5 |
| | 11 | 4,06 | 35 |
| | 12 | 3,82 | 30 |
| 15 | 13 | 3,67 | 20 |
| | 14 | 3,32 | 15 |
| | 15 | 3,15 ancha | 5 |
| | 16 | 3,00 ancha | 15 |
| | 17 | 2,78 | 5 |

20 o monohidrato de cefalexina sódica cristalino que presenta esencialmente los siguientes valores del difractograma de rayos X en polvo:



415675



1975

| | <u>Línea</u> | <u>Distancia d. (Å)</u> | <u>Intensidad relativa</u> |
|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1 | 17,68 | 15 |
| | 2 | 15,68 | 100 |
| 5 | 3 | 10,42 | 50 |
| | 4 | 9,50 | 20 |
| | 5 | 7,75 | 80 |
| | 6 | 5,91 | 30 |
| | 7 | 5,10 | 25 |
| 10 | 8 | 4,67 ancha | 70 |
| | 9 | 4,34 | 30 |
| | 10 | 4,25 | 15 |
| | 11 | 4,00 | 50 |
| | 12 | 3,88 | 30 |
| 15 | 13 | 3,73 ancha | 30 |
| | 14 | 3,65 ancha | 30 |
| | 15 | 3,53 | 10 |
| | 16 | 3,35 ancha | 5 |
| | 17 | 3,27 ancha | 5 |
| 20 | 18 | 3,12 ancha | 5 |
| | 19 | 3,04 ancha | 30 |
| | 20 | 2,72 | 10 |

25 cuyo procedimiento consiste en disolver cefalexina en un disolvente orgánico, en presencia de por lo menos un equivalente de una base, para formar una solución y hacer reaccionar dicha solución con otra previamente preparada de una base fuerte de sodio o potasio soluble en el disolvente, para producir y precipitar el producto cristalino seco.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por disolver monohidrato de cefalexina en un

415675

- 17 -



1 disolvente orgánico seco seleccionado entre un hidrocarburo
halogenado o un alcohol alifático, en presencia de una ami-
na terciaria, para formar una solución y hacer reaccionar
dicha solución con otra previamente preparada de una base
5 fuerte de sodio o potasio soluble en disolventes, en un di-
solvente anhidro, siendo dicha base una sal de sodio o po-
tasio de un ácido orgánico o un alcóxido sódico o potásico.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado por disolver monohidrato de cefalexina en un
disolvente orgánico seleccionado entre cloruro de metileno,
alcohol isopropílico o acetonitrilo, en presencia de trietil-
amina y después hacer reaccionar dicha solución de cefalexina
con otra solución previamente preparada de 2-etil-hexanoa-
to sódico o potásico en alcohol isopropílico o acetona.

15 4. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOHIDRATO DE
CEFALEXINA SODICA O POTASICA CRISTALION.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de diecisiete
páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de junio de 1.973

BERNARDO UNGRIA

I.P.

25

30