

14



Int. Cl. A61K

425601

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES INSOLUBLES O POCO SOLUBLES DE CEFALEXINA".

Memoria descriptiva

El objeto del presente invento es la preparación de sales, farmacológicamente activas, obtenidas por reacción directa de cefalexina con algunas bases orgánicas nitrogenadas, de modo que las sales formadas sean prácticamente insolubles en agua.



La Cefalexina es una sustancia orgánica que pertenece al grupo de las conocidas terapéuticamente como cefalosporinas semisintéticas. Es una cefalosporina derivada del ácido 7-aminocefalosporánico; es bactericida, actúa sobre los microorganismos inhibiendo la síntesis de la pared celular, posee un amplio espectro de acción, es activa frente a gérmenes gram positivos y gram negativos, tiene actividad frente a estreptococos hemolíticos, estafilococos coagulasa positivo y coagulasa negativo, neumococos, gonococos, meningococos, haemophylus, coli klebsiella, aerobacter, proteus mirabiles, salmonella. No es activa frente a pseudomonas, aeruginosa y proteus morganii.

T A B L A I

Sensibilidad de 787 bacterias aisladas a la cefalexina.

	GERMEN	Nº DE CEPAS	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD A ≤ 16 MCG/ML.
20	* Staphylococcus aureus (sensible penicilina)	19	100
25	* (Staphylococcus aureus (resistente penicilina)	78	100
	* Staphylococcus aureus (oxacilin resistente)	18	0
	* Staphylococcus epidermis (sensible penicilina)	23	100
30	* Staphylococcus epidermis (sensible penicilina)	24	100



	GERMEN	Nº DE CEPAS	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD A ≤ 16 MCG/ML.
35	* Staphylococcus epidermis (oxacilin resistente)	2	0
	* Streptococcus pyogenes (grupo A)	6	100
	* Streptococcus sp (grupo D)	54	0
40	* Diplococcus pneumonias	14	100
	* Eschericlia coli	197	93
	* Citrobacter freundii	16	43
	* Klesiella pneumonias	108	91
	* Enterobacter aerogenes	7	57
45	* Serratia marcesceus	4	0
	* Enterobacter cloacas	14	0
	* Proteus mirabilis	92	94
	* Proteus sp (indol +)	80	9
	* Pseudomonas sp	17	0
50	* Salmonella sp	14	100

Algunos autores han encontrado in vitro que la concentración mínima bactericida para la cefalexina para organismos sensibles es la misma ó 2 ó 4 veces más grande que la concentración mínima inhibitoria aunque esto no es constante y para algunos gérmenes la CMB aumenta notablemente cuando el inóculo es mayor.



T A B L A II

Sensibilidad en % de gérmenes gram positivos, con CMI \leq 8 mcg/ml.

	GERMEN	% DE CEPAS SENSIBLES
60	* Staphylococcus aureus (penicilina sensible)	~ 100
	* Staphylococcus aureus (resistente penicilina)	~ 100
65	* Staphylococcus aureus (meticilina resistente)	10
	* Streptococcus pyogenes (grupo A)	100
	* Streptococcus sp (grupo viridans)	100
70	* Streptococcus sp (grupo D)	20
	* Diplococcus pneumonias	100
	* Bacilaus sp	e
75	* Clostridium sp	e
	* Corynebacterium diphteriae	e
	* Treponema pallidum	~ 100

e, gérmenes aislados de este género son probablemente sensibles aunque no hay suficientes datos para estimar un valor positivo.

80



La unión a las proteínas plasmáticas de la Cefalexina es pequeña; Wick (1.967) comprobó que la curva standard de Cefalexina en buffer (pH 7) y suero humano eran idénticas. Griffith y Black (1.970) encontraron que la unión a las proteínas del suero humano de la Cefalexina era del 9% a concentración alrededor de 1 mcg/ml. y del 41% a concentraciones de 0,2 mcg/ml. Navman y Fedder (1.970) también han encontrado que la cantidad de Cefalexina unida a las proteínas del suero variaba con la concentración. Por el método de ultrafiltración (Korid) (et al-1.969) encontraron que la unión a las proteínas era del 15%.

El presente invento se refiere, tal como se detalla y reivindica en la presente patente, a la obtención de sales de Cefalexina insolubles o poco solubles en agua, de modo que, al inyectar una fina suspensión de las mismas por vía intramuscular, se consigue obtener un "depósito" insoluble alrededor del sitio en el que se ha aplicado la inyección.

Este "depósito" se va disolviendo lentamente, alcanzándose al cabo de una hora niveles hemáticos terapéuticamente activos, que permanecen dentro de los límites de actividad, por espacio de, por lo menos, 24 horas. De este modo se consigue que con una sola inyección intramuscular diaria de estos nuevos derivados insolubles de Cefalexina, se obtengan niveles hemáticos de dicho antibiótico lo suficientemente elevados como para combatir a todos los gérmenes frente a los que



se muestran activos.

La Cefalexina Benzatina puede administrarse tanto por vía oral como por vía inyectable, si bien sus efectos son distintos, ya que por vía oral se absorbe rápidamente alcanzándose elevados niveles en suero ya en la primera hora. Sin embargo, al inyectar intramuscularmente alguna sal insoluble o poco soluble de Cefalexina, tal como la Cefalexina benzatina, los niveles que se obtienen se mantienen durante un largo período de tiempo.

Se han realizado experiencias en este sentido administrando el producto por vía intramuscular a conejos en forma de una fina suspensión se consigue así obtener un depósito insoluble en el músculo. Este depósito se va disolviendo lenta y paulatinamente, de forma que proporciona niveles terapéuticamente activos durante un período mayor que la sal soluble.

Se han realizado estudios comparativos de la absorción de Cefalexina Benzatina con la que alcanza la Cefalexina monohidrato disuelta en bicarbonato sódico. Los resultados se encuentran en las siguientes tablas.

T A B L A III

Niveles plasmáticos alcanzados empleando una dosis de 25 mg/kg peso en antibiótico activo por vía intramuscular en conejos.

mcg/ml \ Horas	1	3	5	12	24
Cefalexina	22,75	7,1	-	--	--
Cefalexina Benzatina	15,1	9,25	4,7	2,5	1,8



T A B L A IV

Niveles plasmáticos alcanzados empleando una dosis de 50 mg/kg peso por vía intramuscular en conejos.

135

mcg/ml \ Horas	1	3	5	12	24
Cefalexina	29,7	9,4	3,4	--	--
Cefalexina Benzatina	21,3	17,5	13,5	3,7	--

T A B L A V

Niveles plasmáticos alcanzados empleando una dosis equivalente a 100 mg/kg peso por vía intramuscular en conejos.

140

mcg/ml \ Horas	1	3	5	12	24
Cefalexina	83	36,7	15,3	--	--
Cefalexina Benzatina	25,8	19,8	14,8	7,3	3,8

145

Absorción intramuscular de cefalexina benzatina. Niveles plasmáticos encontrados en 6 personas.

Dosis únicas de 1 gramo.

T A B L A VI

150

Horas \ mcg/ml	1	2	3	4	5	6
1	6,8	3,9	5,1	5,2	4,1	3,5
3	4	4,3	4,5	4,4	3,5	1,8
6	3,1	4,5	3,8	4,4	3,6	1,3
12	1,9	/-/	2,7	3,1	(-)	1
24	1	0,1	0,1	(-)	2,7	0,1

155

(-) no se obtuvo muestra de sangre.



Niveles plasmáticos de cefalexina y cefalexina benzatina.
Dosis oral: 50 mg/kg peso en conejos.

T A B L A VII

160

mcg/ml \ Horas	1,30	3	5	7
Cefalexina	17	2,55	1,1	0,9
Cefalexina Benzatina	19,75	4,85	2,05	1

Niveles plasmáticos de cefalexina y cefalexina benzatina
Dosis oral: 100 mg/kg peso en conejos.

T A B L A VIII

165

170

mcg/ml \ Horas	1,30	3	5	7
Cefalexina	33	13,6	5,5	2,9
Cefalexina Benzatina	40,3	18,8	12	9,7

Niveles sericos en conejos en mcg/ml

Administración oral

Dosis: 200 mg/kg.

T A B L A IX

175

Tiempo	1,30 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Cefalexina	115	47,5	13,8	6,4
Cefalexina Benzatina	140	56,3	31,5	7,1

Niveles sericos en perros en mcg/ml de Cefalexina-Benzatina

180 Administración intramuscular

Dosis: 25 mg/kg.



T A B L A X

185

Tiempo	1 h.	3 h.	5 h.	12 h.	24 h.
Cefalexina					
Benzatina	24,7	16,5	14,5	3	--

Administración intramuscular

Dosis: 50 mg/kg.

T A B L A XI

190

Tiempo	1 h.	3 h.	5 h.	12 h.	24 h.
Cefalexina					
Benzatina	13,1	12,2	9,7	4,5	3,9

Absorción oral de Cefalexina Benzatina.

Niveles plasmáticos encontrados en las personas.

Dosis: 500 mg (cápsulas).

195

T A B L A XII

200

Horas	mcg/ml	1	2	3	4	5	6
	1	23,7	22,5	21,5	20	21,2	12,8
3	5,1	4,8	4,3	6,7	6,7	9,1	
6	0,95 #	1 #	1,1 #	0,95 #	0,6 #	2,4 #	

Halos no nítidos. Se observa un pequeño halo en el cual hay una disminución del crecimiento pero no una inhibición completa.

205

La Cefalexina-benzatina una vez que es absorbida como cefalexina no se metaboliza por el organismo y es rápidamente excretada sin alterar principalmente por los riñones, aunque

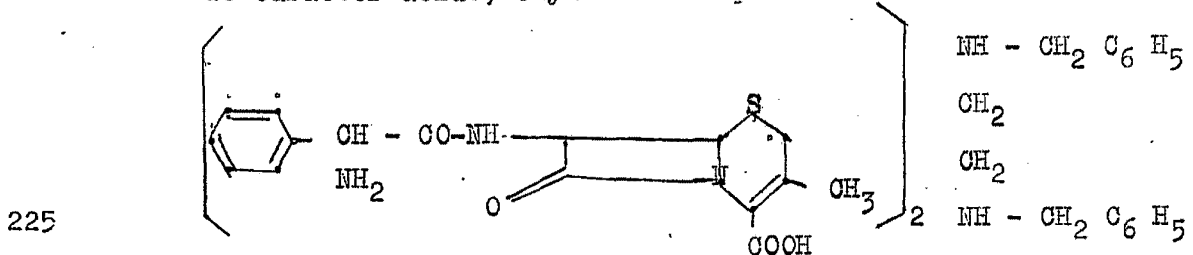


pequeñas cantidades son también excretadas en la bilis.

210 La toxicidad de la Cefalexina-Benzatina se ha estudiado administrándola por la vía intramuscular a dosis de 2 gramos por kilo de peso a ratones de peso (25 ± 3 g.); no se ha muerto ningún animal, durante un período de observación de 7 días.

215 Los mismos resultados se han obtenido administrando por vía oral a dosis de 2 gramos por kilo de peso.

220 La Cefalexina al igual que todas las demás cefalosporinas, es una sustancia orgánica de naturaleza ácida derivada del ácido 7-aminocefalosporánico. Posee además un grupo amino que le da también carácter básico. Como consecuencia de ello, puede considerarse que la Cefalexina es un aminoácido de carácter ácido, cuya fórmula química semidesarrollada es:



230 La Cefalexina al hacerla reaccionar con cantidades equimoleculares de una base orgánica insoluble en agua tal como benzatina en un medio orgánico en el que uno al menos de los productos reaccionantes sea soluble forma la sal correspondiente, generalmente insoluble. Después de que se ha completado la reacción, se evapora al vacío y hasta sequedad dicho disolvente, quedando la sal formada, la cual después de molturada y tamiza-



235 da hasta un tamaño de grano comprendido entre 1-5 micras y
esterilizada en frío es apta para la formación de suspensio-
nes acuosas que se han de inyectar por vía intramuscular. Otro
método que evita la utilización de disolventes orgánicos y
por tanto la evaporación al vacío consiste en partir de una
sal de Cefalexina soluble como sódica, potásica o amónica y
240 una base orgánica hidrosoluble, tal como acetato de benzatina,
citrato de benzatina, etc., utilizando como medio de reacción
el agua.

Operando en estas condiciones de trabajo en un me-
dio homogéneo, ya que los dos productos de partida son com-
pletamente solubles en agua, se verifica una reacción de doble
245 descomposición. La sal insoluble de cefalexina formada va pre-
cipitando del medio reaccionante y controlando cuidadosamente
varios parámetros, tales como la velocidad de adición de uno
de los reactivos, la temperatura, la concentración, etc., se
250 consigue prácticamente que el tamaño del precipitado de cefa-
lexina benzatina sea uniforme.

Hecha la exposición del procedimiento para la obten-
ción de sales insolubles en agua de Cefalexina, obtenida por
reacción directa de dicha sustancia con bases orgánicas nitro-
255 genadas, farmacéuticamente aceptables, o por reacción indirec-
ta de coprecipitación entre una sal hidrosoluble de cefalexina
con otra sal, también soluble en agua, de una base orgánica
nitrogenada insoluble y farmacéuticamente aceptable y enume-
radas las principales ventajas farmacológicas de las sales in-



260 solubles obtenidas, se pasará a exponer la parte experimen-
tal de la misma tal como se detalla minuciosamente en los
ejemplos que siguen a continuación, los cuales sirven sola-
mente para ilustrar el alcance de la invención, pero que no
presupone ninguna limitación a ella.

265 Ejemplo 1

En un matraz de 500 ml. de 3 bocas provisto de agi-
tador mecánico, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico,
se coloca una solución de (0,5 moles) 4,2 gr. de benzatina
en 100 ml. de cloroformo anhidro. A la solución enfriada a
270 0^o C se añade en corriente rápida una suspensión de (0,01 mol)
3,68 gr. de Cefalexina monohidrato en 100 c.c. de cloroformo
anhidro. Se mantiene la agitación a 0^o durante 2 horas. Pasa-
do este tiempo se filtra y el producto recogido se seca. Se
obtienen así 4 gr. de un producto blanco que funde con des-
275 composición a 177^o C.

Ejemplo 2

En un matraz de 250 ml. de dos bocas, provisto de
agitador mecánico y embudo de adición enfriado exteriormente
con baño de hielo, se colocan (0,05 moles) 18,2 gr. de cefa-
280 lexina en 100 ml. de agua de 0^o C que contengan 7 ml. de trie-
tilamina. Se agita hasta disolución, manteniendo la temperatu-
ra a 0^o C. Se añade en chorro rápido (0,025 moles) 9 gr. de
acetato de benzatina en 50 ml. de agua. Se agita la solución
quince minutos y filtra el aceite sobrenadante rápidamente.

285 Se deja cristalizar la solución y el sólido que



aparece filtra y lava dos veces con 50 ml. de agua helada.

El sólido de cefalexina benzatina se seca en estufa a 50° C durante 10 horas.

290 El análisis químico cuantitativo elemental de la cefalexina benzatina obtenida cumplió los límites de tolerancia convencionales.

El invento puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieren en sus detalles de las indicadas a título de ejemplo y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba.

295

Podría pues realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES:

- 300 1). Procedimiento para la obtención de sales insolubles o poco solubles de Cefalexina, que se caracteriza, esencialmente por partir de Cefalexina y hacerla reaccionar con una base orgánica nitrogenada, farmacológicamente aceptable y muy insoluble en agua, verificándose la reacción en un disolvente orgánico.
- 305 2). Procedimiento para la obtención de sales insolubles o poco solubles de Cefalexina, según la reivindicación 1, que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reacción una sal alcalina hidrosoluble de Cefalexina, con la sal, también hidrosoluble de una base orgánica nitrogenada, farmacológicamente
- 310 aceptable, verificándose la reacción en el seno de agua.

ME



-14-

3). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES INSOLUBLES O POCO SOLUBLES DE CEFALEXINA".

Esta Memoria consta de 14 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 23 de abril de 1.974