

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

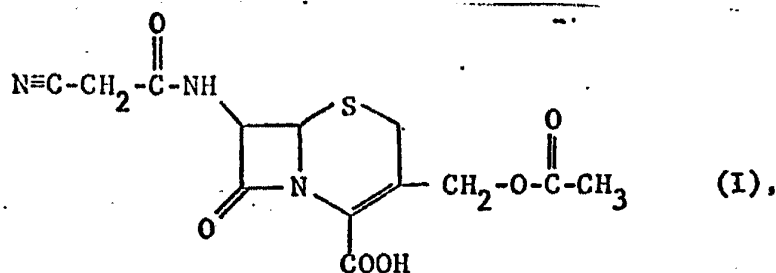
ES	41	NUMERO	A 1
	42	FECHA DE PRESENTACION	
		454023	
		- 7 DIC. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
15974/75	9 de diciembre de 1.975	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F/A61K	
44 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE SAL SODICA DEL CEFACETRILO		
71 SOLICITANTE (ES)		
CIBA-GEIGY A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Jakob Urech		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Jaime Gomez-Acebo y Modet		

La invención se refiere a una nueva forma cristalina de la sal sódica del cefacetrilo con propiedades ventajosas y a procedimientos para su obtención.

5 El nombre genérico cefacetrilo designa un compuesto químico de fórmula



10 cuyo nombre sistemático es de ácido 7 β -cianacetilamino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico. Este compuesto es un derivado del ácido cefaloesporánico y se denomina por lo tanto también como ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico.

15 El cefacetrilo presenta una eficacia antibiótica contra un gran número de agentes provocadores gram-positivos y gram-negativos. Las soluciones acuosas de la sal sódica del cefacetrilo se pueden emplear perenteralmente, tal como intravenosa o intramuscularmente, por ejemplo, para combatir las infecciones de las vías respiratorias, las infecciones urogenitales, la peritonitis, las infecciones óseas y de las articulaciones, las infecciones de la piel y del tejido parcial blando, meningitis bacterial y endocarditis bacterial. La sal sódica del cefacetrilo, que también se conoce bajo el nombre comercial "CELOSPOR" tiene por lo tanto una importancia especial.

20

25 El cefacetrilo y los procedimientos para su obtención se han dado a conocer por Bickel et al., por ejemplo, en la patente US 3.483.197. La forma cristalina de la sal sódica del cefacetrilo, que se denomina como modificación A, tiene

el siguiente diagrama de polvo de rayos X (registrado con una cámara de Guinier-de-Wolff empleando una fuente de radiación de Cu:K_α):

	Separaciones de planos de reticulado d en Å	Intensidades de líneas relativas I
	12,9	sst
	7,83	m
	7,56	ss
5		
10	6,97	s
	6,71	s
	5,64	ss
	5,57	ss
	5,17	m
15	5,07	ss
	4,31	ss
	4,24	m
	4,09	st
	3,91	st
20	3,82	s
	3,74	ss
	3,63	m
	3,49	m
	3,40	m
25	3,34	ss
	3,24	ss
	3,19	s
	3,14	ss
	3,09	s-m
30	3,01	m

Las intensidades de líneas relativas indicadas en las tablas anterior y a continuación son estimativas y tienen los siguientes significados:

- 35
- sst = muy fuerte
 - st = fuerte
 - m = medio

s = débil

ss = muy débil

La modificación A se obtiene, por ejemplo, si una solución preparada a unos 60° de cefacetril en etanol casi libre de agua, que contenga menos de un 1 % de agua, se enfría a unos 30° y a esta solución sobresaturada se agrega una solución concentrada hasta saturada de una sal sódica de un ácido carboxílico, por ejemplo, del ácido 2-etilhexánico o del ácido acético, en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua, tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y similares. La modificación A obtenida de esta manera contiene en cada caso inclusiones del disolvente empleado que no se pueden retirar el absoluto o solo bajo destrucción del reticulado del cristal. Un producto de estos con reticulado del cristal destruido no se puede sin embargo almacenar sin que se destruya la sustancia activa. Para la aplicación parenteral solo se puede emplear una sustancia activa que no contenga ninguna inclusión de disolvente o en cualquiera de los casos inclusiones de disolventes no perjudiciales. Como disolvente entraprácticamente solo el etanol en consideración. La modificación A conocida contiene aproximadamente un 4 - 6 % de etanol cristalino que no se puede retirar ni al secar en vacío a unos 50° ni al liofilizar. Solo a unos 100° se puede retirar el etanol presentándose entonces las desventajas de la descomposición arriba descritas.

Una desventaja del empleo de etanol anhidro es que tal etanol muy difícilmente se obtiene totalmente libre de restos de metanol y acetona. El metanol y la acetona se incorporan sin embargo preferentemente en la reticulación del cristal de la modificación A lo que, debido a la toxicidad de estos disol

ventes, es desventajoso para la aplicación parenteral.

La modificación A pierde en el almacenamiento en atmósfera húmeda lentamente etanol cristalino presentándose una parcial descomposición de la sustancia activa, lo que se
5 aprecia por un enturbiamiento de la solución acuosa de la sustancia activa.

La modificación conocida forma cristales en forma de agujas enmarañados que en esta forma son inadecuados para su llenado a máquina en ampollas. La compactación y moltura-
10 ción a continuación de la sustancia activa efectuada normalmente para resolver este problema no se puede aplicar en el caso de la modificación A, ya que ésta solo se puede compactar bajo descomposición.

El liofilizado amorfo obtenible de la modificación A se puede llenar a máquina, pero contiene siempre aún un
15 2 % aproximadamente de etanol y, además, es menos estable debido a su carácter amorfo que un cristalizado.

Las formas físicas de la sal sódica del cefacetri-
20 lilo hasta ahora conocidas tienen por lo tanto ciertas propiedades que son indeseables para un medicamento, ya que dificultan la preparación y aplicación de las formas de administración farmacéuticas preparadas de ellas. Existe por lo tanto una necesidad hacia una forma que sea mejor adecuada para los fines mencionados.

25 Se ha descubierto ahora que la sal sódica del cefacetri-
lo se puede obtener en una nueva modificación cristalina, que a continuación se denomina como modificación B, que prácticamente no contiene ninguna inclusión de disolvente y que cumple las exigencias a elaborabilidad y estabilidad que se imponen a una sustancia activa farmacológica en forma mucho mejor
30

que si la sal sódica del cefacetrilo se hace cristalizar a partir de una solución acuoso-etanólica.

La nueva forma cristalina de la sal sódica del cefacetrilo se diferencia de la modificación A conocida por un diagrama de polvo de rayos X diferente que, recogido con una cámara de Guinier-de-Wolff empleando una fuente de radiación de Cu:K_α tiene las siguientes separaciones de planos de reticulados e intensidades de líneas relativas:

	Separaciones de planos de reticulados d en Å	Intensidades de líneas relativas I
	15,2	m
	10,7	m
	7,86	m
15	7,60	s
	7,03	m
	5,04	m-st
	4,94	s
	4,65	st
20	4,39	st
	4,10	sst
	4,01	m
	3,66	m
	3,59	ss
25	3,50	st
	3,36	ss
	3,30	m
	3,18	m
	3,11	ss
30	3,04	s
	3,02	s
	2,96	s
	2,88	s

La modificación B forma asimismo cristales en

forma de agujas enmarañadas pero que estén practicamente libres de inclusiones de disolvente del cristal. Se pueden secar sin que se destruya el reticulado del cristal hasta un contenido residual negligibile de aproximadamente un 0,2 hasta 0,4 % de etanol y un 0,2 hasta 0,4 % de agua. En comparación con la modificación A o el liofilizados amorfo obtenido de la modificación A ó B garantiza la modificación B una estabilidad considerablemente mayor de la sustancia activa. Las agujas enmarañadas de la modificación B se pueden transformar por compactación y ulterior molturación del compactado sin pérdida de la estabilidad en una forma llenable a máquina, es decir, fluida. No existe ninguna tendencia a la recepción de agua de la atmósfera húmeda por lo que también en tal ambiente se aumenta la duración. Debido a que la modificación de la presente invención no incorpora ningún disolvente de los cristales tampoco está dado el peligro de un enriquecimiento de metanol o acetona del etanol. Otra ventaja consiste en que la modificación B no necesita ser obligatoriamente liofilizada sino que después de un secado normal en vacío se puede seguir elaborando.

Las propiedades de disolución de la modificación B en disolventes de aplicación fisiológica, tal como en agua destilada o bidestilada, solución de sal común fisiológica esterilizada ó solución de glucosa al 5 % esterilizada corresponden a las de la modificación A o bien del liofilizado.

En la obtención de la modificación B se puede trabajar además con una mayor concentración lo que, además de la posibilidad de emplear recipientes de reacción más pequeños, ahorra espacio, también significa un ahorro en disolvente.

La nueva modificación B de la sal sólida del ce-

facetrilo cumple por lo tanto las exigencias impuestas al empleo de esta sustancia activa como medicamento con respecto a la estabilidad y elaborabilidad en forma considerablemente mejor que sus formas físicas hasta ahora conocidas.

5 El procedimiento para la obtención de la nueva forma cristalina practicamente libre de disolvente de la sal sódica del cefacetrilo con el espectro de difracción de rayos X arriba indicada se caracteriza porque la sal sódica del cefacetrilo se hace cristalizar en una solución acuoso-etanólica sobre-saturada.

10 La solución de la sal sódica del cefacetrilo acuoso-etanólica sobresaturada se puede preparar por disolución de cualquiera de las formas físicas hasta ahora conocidas de esta sal, por ejemplo, de la modificación A que contiene etanol
15 ó del liofilizado amorfo, ó de la mezcla de una forma de estas con la nueva modificación B, o también de la modificación B pura, en una mezcla de etanol-agua, o también por disolución de la sal en agua pura y ulterior mezcla de esta solución acuosa con etanol, preferentemente anhidro, en la cantidad necesaria
20 para la sobresaturación.

Preferentemente se prepara in situ la solución acuoso-etanólica sobresaturada de la sal sódica del cefacetrilo disolviendo el ácido libre del cefacetrilo en etanol acuoso, especialmente en etanol con preferentemente un 4 hasta un 12 %,
25 especialmente un 8 % de contenido en agua, a unos 40 hasta unos 60°C, preferentemente a unos 50 hasta 52°C y mezclando esta solución, en caso dado después de enfriar, por ejemplo, a unos 30°C, con una solución acuosa concentrada, o preferentemente acuoso-etanólica de una sal sódica de un ácido débil. De la solución sobresaturada así obtenida de la sal sódica del ceface-
30

trilo cristaliza la modificación B ya después de agregar aproximadamente un 5 % de la cantidad calculada de la sal sódica del ácido débil. Mediante enfriamiento a 0 hasta 10°C, especialmente a unos 0 hasta 3°C se puede completar la precipitación.

5 Sales sódicas de ácidos débiles adecuadas son aquellas que se disuelven bien en agua o en etanol acuoso. Son de mencionar, por ejemplo, las sales sódicas de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos con hasta 10, especialmente hasta 4 átomos de carbono, por
10 ejemplo, las sales sódicas del ácido 2-etil-hexánico, del ácido butírico o propiónico, y, especialmente el acetato sódico que también se puede emplear en forma de su trihidrato. El trihidrato del acetato sódico se agrega ventajosamente en solución acuoso-etanólica, preferentemente en una proporción entre trihidrato, de acetato sódico : agua : etanol de 1:1:1 (partes en peso)
15 a la solución etanólica de cefacetrilo.

La sal sódica del cefacetrilo se disuelve bien en agua y mal en etanol. El contenido en agua del etanol es por lo tanto decisivo para el rendimiento. En la solución sobresaturada se da preferencia a un contenido en agua de un 4 hasta un
20 12, especialmente de un 8 %. Si el contenido en agua se encuentra por debajo de un 4 % aumenta el peligro de que se forme la modificación A.

La temperatura tiene influencia sobre la solubilidad de la sal sódica del cefacetrilo en el disolvente acuoso-etanólico aumentando la solubilidad con la temperatura. A una
25 temperatura fuertemente elevada se aprecian en mayor escala fenómenos de descomposición. La selección de la temperatura al comienzo de la cristalización ejerce sin embargo también una
30 influencia decisiva sobre la forma de cristal que se forma.

Para la formación de la modificación B se encuentra la temperatura preferente de la solución sobresaturada inicialmente en el caso de la recristalización en un disolvente acuoso-etanólico en unos 20 hasta 30°C, especialmente en 25°C, o bien, en el caso de la obtención in situ a partir del cefacetrilo y la sal sódica de un ácido débil en unos 30°C. Al agregar más etanol, o bien al agregar más sal sódica de un ácido débil se precipita la modificación B completándose la precipitación por enfriamiento, preferentemente a unos 0 hasta 10°C, por ejemplo, a unos 3°C.

La modificación B obtenible según la presente invención se puede liberar en vacío a temperaturas más elevadas, tal como a unos 40 hasta 50°C con excepción de restos que ya no molestan, del etanol y agua adheridos.

Después de compactar y molturar el compactado se obtiene un polvo fluido que, al trabajar bajo condiciones estériles, se puede llenar a máquina directamente en la cantidad deseada por ejemplo en viales o ampollas.

Los ejemplos siguientes ilustran la obtención de la nueva forma cristalina de la sal sódica del cefacetrilo no debiéndose considerar sin embargo limitativos dentro del margen de la invención.

Ejemplo 1

En 740 cc de etanol (conteniendo un 3,97 % de agua) calentado a 60°C se disuelven 20 g de ácido 7-cianacetil-amino-cefaloesporánico. La solución clara, incolora se filtra y se lava ulteriormente con 80 cc de etanol. El filtrado se enfría lentamente a 30°C y después se mezcla bajo agitación con 18,2 cc de una solución compuesta de 66,3 partes en peso de trihidrato

de acetato sódico en 84 partes en peso de agua. La suspensión blanca se enfría a $+10^{\circ}\text{C}$. Los cristales precipitados de la sal sódica del ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico se separan por filtración, se lavan dos veces con 50 cc de etanol de 0°C y se seca durante la noche a 40°C en vacío a la trampa de agua y a continuación durante 24 horas a la misma temperatura en alto vacío. Contenido en agua: 0,3 %; contenido en etanol: 0,2 %; el espectro de difracción de rayos X corresponde al de la modificación B.

10 Ejemplo 2

En 280 cc de etanol al 92 % calentado a 50°C se disuelven 20 g de ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico. La solución se filtra y se lava ulteriormente con 30 cc de etanol al 92 %. El filtrado se enfría a 30°C y bajo agitación se mezcla con 25,9 cc de una solución compuesta de una parte en peso de trihidrato de acetato sódico, una parte en peso de etanol y una parte en peso de agua. La mezcla se sigue agitando práticamente durante 2 horas a 20°C y después se enfría a 7°C . Los cristales de la sal sódica del ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico se separan por succión, se lavan ulteriormente dos veces con 50 cc de etanol cada una y se seca durante 7 horas en vacío a la trompa de agua a temperatura ambiente y durante 8 horas en alto vacío a 40°C . Contenido en agua: 0,25 %; contenido en etanol: 0,20 %. El espectro de difracción de rayos X corresponde al de la modificación B.

25 Ejemplo 3

En un recipiente de reacción de 20 litros de capacidad se calientan 15 litros de etanol con un contenido en a-

5 gua de un 8 % (peso/volumen) a 50-52°C. En el etanol caliente se introduce bajo superposición de nitrógeno y bajo agitación 1 kg de ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico. Este se disuelve en el transcurso de 4 - 5 minutos en forma totalmente clara.

10 La solución acuoso-etanólica caliente se filtra inmediatamente a través de un filtro de cartón en un segundo recipiente de reacción de 20 litros de capacidad y, después de enjuagar con unos 1,2 litros de etanol al 92 % se deja enfriar el filtrado claro a 32 - 30°C. Bajo buena agitación se vierten entonces

15 1,3 litros (= 1,32 kg) de una solución de reactivo compuesta de en cada caso 0,44 kg de agua, de etanol y de trihidrato de acetato sódico, en el transcurso de 10 minutos precipitándose la modificación de cristal B de la sal sódica del ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico como pulpa de cristales espesa. Se

20 agita durante 2 horas a 20 - 25°, se enfría entonces a una temperatura de +7 hasta +10°C y se separa por succión. El cristalizado se lava con un total de 4 - 4,5 litros de etanol, a continuación se seca en vacío, primeramente durante algunas horas sin calefacción, después durante 8 - 10 horas a 40 - 42°C hasta

25 obtener un peso constante. Se obtienen cristales en forma de agujas blancos como la nieve, enmarañados. Rendimiento: 995 g - 93 % de la teoría; $[\alpha]_D^{20} = +139,2^\circ$ (c = 1 % en H₂O); espectro UV (en H₂O): $\lambda_{\max} = 260 \text{ nm}$. $\epsilon = 8750$; contenido en etanol: 0,35 %; contenido en agua: 0,33 %. El espectro de difracción de rayos X corresponde a aquél de la modificación B.

Ejemplo 4

Una solución preparada bajo nitrógeno a 20 - 25°C de 50 g de sal sódica del ácido 7-cianacetilamino-cefaloesporánico (modificación B) en 70 cc de agua destilada se filtra ba-

jo nitrógeno y se enjuaga ulteriormente con 30 cc de agua destilada. El filtrado se mezcla gota a gota con 300 cc de etanol anhidro. Para completar la cristalización se sigue agitando durante 4 horas, la pulpa de cristales se mezcla gota a gota con 5 600 cc de etanol anhidro y a continuación se enfría a 0 hasta +3°C. Los cristales se separan por succión, se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 100 cc de etanol anhidro y se seca en vacío a la trompa de agua a temperatura ambiente durante 7 a 8 horas y a continuación en alto vacío a 40°C durante 10 5 a 6 horas. Contenido en agua: 0,21 %. El espectro de difracción de rayos X corresponde al de la modificación B.

Ejemplo 5

Una solución preparada bajo nitrógeno de 50 g de sal sódica de ácido 7-cianacetilamino-cafaloespórénico (modificación A) en 70 cc de agua destilada se filtra bajo nitrógeno y se enjuaga ulteriormente con 30 cc de agua destilada. 15 El filtrado se mezcla gota a gota con 300 cc de etanol anhidro. Para completar la cristalización se sigue agitando durante 4 horas, la pulpa de cristales se mezcla gota a gota con 600 cc de etanol anhidro y a continuación se enfría a 0 hasta +3°C. Los 20 cristales se separan por succión, se lavan dos veces, cada una con 100 cc de etanol anhidro y se secan en vacío a la trompa de agua a temperatura ambiente durante 7 - 8 horas y a continuación a 40°C en alto vacío durante 5 a 6 horas. Contenido en agua 25 0,28 %. El espectro de difracción de rayo X corresponde a aquel de la modificación B.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de una nueva forma cristalina de sal sódica del cefacetrilo, practicamente libre de disolvente, con el siguiente espectro de difracción de rayos X:

	Separaciones de planos de reticulado d en Å	Intensidades de líneas relativas I
	15,2	m
10	10,7	m
	7,86	m
	7,60	s
	7,03	m
	5,04	m-st
15	4,94	s
	4,65	st
	4,39	st
	4,10	sst
	4,01	m
20	3,66	m
	3,59	ss
	3,50	st
	3,36	ss
	3,30	m
25	3,18	m
	3,11	ss
	3,04	s
	3,02	s
	2,96	s
20	2,88	s

donde las intensidades de líneas relativas indicadas tienen los siguientes significados: sst = muy fuerte

st = fuerte

m = medio

s = débil

ss = muy débil

caracterizado porque la sal sódica del cefacetrilo se hace cris-
talizar en una solución acuoso-etanólica sobresaturada.

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la sal sódica del cefacetrilo se hace cris-
talizar en una solución acuoso-etanólica en la que el disolven-
te contiene aproximadamente un 4 a 12 % de agua.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 2, ca-
racterizado porque el disolvente contiene aproximadamente un
8 % de agua.
- 15 4. Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 a 3, caracterizado porque la sal sódica del cefacetrilo
se hace cristalizar por enfriamiento de una solución acuoso-eta-
nólica concentrada, caliente.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, carac-
terizado porque una solución acuoso-etanólica concentrada se
enfria de unos 20-30°C a unos 0 - 10°C.
- 20 6. Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 a 3, caracterizado porque la sal sódica del cefacetrilo
se hace cristalizar de una solución acuosa mediante adición de
etanol y en caso dado enfriamiento a 0 hasta 10°C.
7. Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 a 6, caracterizado porque la solución acuoso-etanólica so-

bresaturada de la sal sódica del cefacetrilo se prepara in situ de cefacetrilo y la sal sódica de un ácido débil.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5 y 7, caracterizado porque la sal sódica del cefacetrilo se hace cristalizar de una solución sobresaturada que se obtiene disolviendo cefacetrilo en etanol acuoso que contiene un 4 a 12 % de agua y que se ha calentado a unos 40 hasta unos 60°C, y esta solución, preferentemente después de enfriarla a unos 30°C se mezcla con una solución acuosa ó preferentemente acuoso-etanólica concentrada de una sal sódica de un ácido débil.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5 , 7 y 8, caracterizado porque la sal sódica del cefacetrilo se hace cristalizar de una solución sobresaturada que se obtiene disolviendo cefacetrilo en etanol que contiene aproximadamente un 8 % de agua y que se ha calentado a unos 50 hasta 52°C y esta solución, después de enfriarla a unos 30°C se mezcla con una solución concentrada de trihidrato de acetato sódico en etanol y agua en una proporción en peso de 1:1:1.

- 7 DIC. 1976

Madrid.

CIBA-GEIGY A.G.

GOMEZ ACEBO Y RUDEL

de p. Firmador: L. Goeta Fernández

