



~~28 MAYO 1978~~

ES

464413

AI

CONCEDIDA

FECHA DE PRESENTACION
23-11-77

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que en la presente se describen y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

20 JUL. 1978

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |

| | | |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K; C07D | 63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--|--------------------------------------|

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEFALOTINA SODICA

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street- Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)
Michael David Cise y Michael Larry Roy, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR QUALITY

1 Se prepara cefalotina sódica esencialmente cristalina
para administración parenteral mediante un proceso de liofi-
lización caracterizado por enfriar una solución de cefalo-
tina sódica en una mezcla de alcohol C₁-C₃ o acetona y agua,
5 que contiene de 2 a 10 % de un alcohol C₁-C₃ o acetona en
volumen, desde la temperatura ambiente a -20°C o más baja,
preferiblemente a -40°C, durante un periodo de 1 a 3 horas
y después calentar a una temperatura comprendida entre -3°C
y -10°C y mantener a esa temperatura durante 3 horas o más,
10 enfriar después a -20°C o una temperatura más baja, prefe-
riblemente a -40°C, antes de someter dicha solución congela-
da a un alto vacío y a una cantidad moderada de calor para
sublimar el disolvente congelado de la misma. El polvo resul-
tante se disuelve rápidamente en los diluyentes farmacéutica-
15 mente aceptables. Alternativamente, se agrega a la solución
antes de liofilizar de 2 a 5 % en peso de bicarbonato sódico,
calculado sobre la cantidad de cefalotina sódica presente.

La liofilización es un antiguo y frecuentemente utiliza-
do procedimiento para separar un disolvente de un soluto.
20 Constituye un método de separación de disolvente sin perjudi-
car a los solutos termolábiles. Durante muchos años se han
preparado por este método antibióticos y otros productos far-
macéuticos así como alimentos, especialmente café instantá-
25 neo. Normalmente se congela hasta solidificar una solución
de la que se desea recuperar el soluto y después se somete
a un alto vacío y se eleva la temperatura del medio para pro-
porcionar las unidades de calor absorbidas en la sublimación
del disolvente congelado. La temperatura del medio se mantie-
30 ne por debajo de la que produciría la fusión de la solución
congelada. En la práctica, la temperatura del medio se coordi

1 na con el vacío para producir la máxima velocidad de sublimación razonable, evitando la fusión de la masa congelada.

5 El agua es el disolvente generalmente utilizado en un proceso de liofilización. Pueden emplearse otros disolventes o combinaciones de los mismos pero limitándose a los que solidifican en la gama de temperaturas que puede emplearse en la práctica en el procedimiento y que subliman a vacío.

10 En la liofilización de antibióticos y otros productos farmacéuticos, normalmente se sigue el procedimiento clásico antes indicado; es decir, preparar la solución, congelar hasta solidificar, someter a alto vacío, agregar calor, sublimar el disolvente. Sin embargo, cuando se sigue este procedimiento convencional, el proceso en el que interviene la cefalotina sódica requiere un tiempo superior a 24 horas para conseguir un producto cristalino estable.

15 La cefalotina sódica implicada en esta invención puede ser recuperada de disolventes orgánicos, como los identificados anteriormente, en estado esencialmente cristalino.

20 Sin embargo, esta cefalotina sódica cristalina plantea otros problemas. Por ejemplo, no se conoce ninguna forma eficaz de esterilización de los cristales de cefalotina sódica recuperados de los disolventes orgánicos de manera que todo el proceso de cristalización debe llevarse a cabo en un ambiente aséptico. En el largo y prolongado procedimiento
25 requerido para cristalizar estérilmente la cefalotina sódica aparecen muchas oportunidades de admisión de materias extrañas contaminantes. Además, nadie ha puesto a punto todavía un aparato para introducir material seco en una ampolla que mida el material de cada ampolla con tanta constancia y precisión
30 como la que puede conseguirse rutinariamente en un

1 equipo de llenado de líquidos.

5 En la solicitud de patente estadounidense número de serie 744.552 se describe y reivindica un nuevo y útil procedimiento de liofilización para preparar cefazolina sódica cristalina para administración parenteral a partir de una solución hidroetanólica. Además, en la patente estadounidense 4.029.655 se describe un procedimiento que implica una refrigeración muy rápida de una solución acuosa para formar núcleos de cefalotina sódica, entre otras cefalosporinas, durante el intervalo de tiempo que dura la congelación. Esta nucleación cristaliza el grueso de la cefalotina sódica de la solución inmediatamente antes de la solidificación del agua. Por consiguiente, cuando se inicia el proceso de sublimación, la cefalotina sódica ya se encuentra en forma de cristales y la cristalización no tiene lugar a medida que se separa el disolvente. El disolvente es sublimado y la cefalotina sódica queda como residuo.

15 Aunque el procedimiento anterior proporciona cefalotina sódica cristalina estéril y estable para administración parenteral, para completar un ciclo son necesarias más de 20 24 horas. Por consiguiente, la programación del uso del equipo liofilizador y los programas de trabajo del personal son poco satisfactorios debido a la irregularidad de la operación. De acuerdo con las enseñanzas de la técnica anterior, se requiere un ciclo de 28 a 36 horas desde el comienzo de la operación de liofilización hasta su terminación. Este tiempo relativamente largo constituye una fuente de coste adicional del producto y causa molestias e irritaciones al personal.

30 Por consiguiente, esta invención proporciona un pro-

- 1 cedimiento para preparar cefalotina sódica esencialmente
cristalina para su reconstitución para administración paren-
teral mediante un proceso de liofilización que requiere me-
nos de 24 horas, caracterizado por las siguientes etapas:
- 5 a) disolver de 20 a 40 % en peso de la cefalotina sódica en
un disolvente constituido por 2 a 10 % de un alcohol
 C_1-C_3 o acetona y 98 a 90 % de agua (en volumen);
- b) enfriar la solución de a) a $-20^{\circ}C$ o una temperatura más
baja;
- 10 c) calentar el preparado de b) a una temperatura comprendida
entre $-3^{\circ}C$ y $-10^{\circ}C$;
- d) mantener la temperatura del preparado de (c) entre -3 y
 $-10^{\circ}C$ durante un periodo de 3 horas o más;
- e) enfriar el preparado de (d) a $-20^{\circ}C$ o a una temperatura
15 más baja;
- f) reducir la presión del medio en el que se mantiene el pre-
parado de (e) a un máximo absoluto de 1 mm de mercurio;
- g) elevar la temperatura del medio en el que se mantiene el
preparado de (f) a un máximo de $50^{\circ}C$, evitando la fusión
20 de dicho preparado y
- h) sublimar el disolvente del preparado de (g) hasta que los
cristales resultantes de dicha cefalotina sódica presentan
un contenido de humedad no superior a 1,0 % y un conteni-
do en alcohol C_1-C_3 o en acetona no superior a 1,0 %.

25 El útil procedimiento de esta invención comprende un
método que utiliza una operación de liofilización donde se
disuelve de 20 a 40 % en peso de cefalotina sódica en un sis-
tema disolvente constituido por 2 a 10 % de alcohol C_1-C_3 o
acetona y 98 a 90 % de agua. Esta disolución se consigue ca-
30 lentando a una temperatura de hasta $70^{\circ}C$ para conseguir la

1 disolución completa. La solución resultante puede esterili-
zarse por filtración, si se desea. Después la solución se
expone a un medio en el que se enfría rápidamente a una tem-
peratura de -20°C o más baja, preferiblemente -40°C . El pe-
riodo de refrigeración puede ser completado en 1 a 3 horas.

5 Después de la rápida refrigeración a -20°C o menos,
preferiblemente -40°C , la solución congelada se calienta
entre -3 y -10°C y se mantiene a esta temperatura durante 3
horas o más para garantizar una cristalización completa.

10 Una vez que la solución congelada se ha mantenido entre
 -3 y -10°C durante 3 horas o más, se enfría de nuevo a -20°C
o menos, preferiblemente -40°C .

15 Después de las etapas críticas que acabamos de descri-
bir, se emplea una operación convencional de liofilización
para sublimar el hielo, dejando cristales de cefalotina só-
dica con un contenido en humedad no superior al 1 % y un con-
tenido en alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona no superior al 1 %. Estos
cristales presentan una estabilidad de almacenamiento ade-
cuada de 3 años o más a la temperatura ambiente y se disuel-
ven en 1 minuto o menos en un diluyente farmacéutico acepta-
ble, a concentraciones apropiadas para la administración pa-
renteral. La mejora en la velocidad de liofilización de la
cefalotina sódica preparada por el procedimiento antes des-
crito sobre los cristales de cefalotina sódica convencional-
mente preparados, liofilizados a partir de una solución acuo-
sa, da lugar a una reducción del orden del 15 al 50 % del
tiempo requerido para completar el ciclo de liofilización.

25 La clave de esta invención se halla en la combinación
del uso del sistema disolvente de agua y alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ace-
tona y el establecimiento de una solución sobresaturada de
30

1 cefalotina sódica contenida en dicho sistema disolvente así
como el rápido enfriamiento de la solución a -20°C o menos,
preferiblemente a -40°C . La presencia del alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o
5 de la acetona en el sistema disolvente actúa como antidisol-
vente y reduce la solubilidad de la cefalotina sódica. Se ha
descubierto que la cefalotina sódica es considerablemente me-
nos soluble en una mezcla de agua y alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona
que en agua sola. Por consiguiente, calentando la solución
10 congelada entre -3 y -10°C , la formación de núcleos y la
cristalización pueden completarse en 3 horas o poco más, fren-
te a las 14 a 20 horas requeridas cuando no se emplea alcohol
ni acetona.

15 La mezcla disolvente de agua y alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona
empleada en el útil método de esta invención puede contener
de 2 a 10 % de un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona y de 98 a 90 % de
agua (en volumen). El sistema disolvente preferido está cons-
tituido por 3 a 5 % en volumen de un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona
y 97 a 95 % en volumen de agua. En la práctica, la cefalotina
20 sódica se disuelve preferiblemente en el agua y después se
agrega a esta solución un volumen de alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona,
preferiblemente etanol al 95 %, igual al 4 % del volumen de
la solución de la cefalotina sódica.

25 Los alcoholes $\text{C}_1\text{-C}_3$ que pueden utilizarse son el meta-
nol, etanol, n-propanol e isopropanol.

30 Una concentración de cefalotina sódica del 20 al 40 %
en peso en el disolvente de agua y alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ o acetona
es satisfactoria para desarrollar grandes cristales durante
la liofilización. El intervalo preferido es de 25 a 35 % en
peso. Se prefiere especialmente una solución al 30 % en peso
de cefalotina sódica. En la práctica, una concentración espe-

1 cialmente preferida de cefalotina sódica es la obtenida di-
solviendo 30 g de cefalotina sódica en agua en cantidad su-
ficiente para llegar a 100 g y añadir a esta solución 3,55 ml
5 de un alcohol de grano al 95 %, formando una solución que
contiene alrededor de 29 % en peso del soluto.

La esterilización de la solución de cefalotina sódica
en agua y alcohol C₁-C₃ o acetona puede realizarse filtrando
esta solución a través de medios filtrantes estériles cono-
cidos por los expertos en este campo y recogiendo el filtra-
10 do en un envase previamente esterilizado. Ilustrativamente,
la filtración estéril puede realizarse empleando un filtro-
prensa con bastidor y placas esterilizadas por la acción
del calor, provisto de una plancha de amianto o una membrana
filtrante de acetato o nitrato de celulosa o una candela con
15 una porosidad inferior a 0,22 μ m.

El enfriamiento rápido de la solución de cefalotina
sódica en agua y alcohol C₁-C₃ o acetona puede realizarse
exponiendo esta solución a un medio a unos -40°C. La tempe-
ratura de la solución puede determinarse colocando un par
20 termoeléctrico aproximadamente en el centro de la solución
para indicar la temperatura en ese punto.

Cuando se ha alcanzado una temperatura de -20°C o me-
nos, preferiblemente -40°C, por el método antes indicado,
la solución congelada se calienta entre -3 y -10°C para ini-
25 ciar la formación de núcleos y la cristalización de la cefa-
lotina sódica. La solución congelada se mantiene a una tempe-
ratura comprendida dentro de esos límites durante un periodo
de 3 horas o más, para completar la cristalización.

Después de ese periodo de mantenimiento entre -3 y
30 -10°C, la solución congelada se enfría de nuevo a -20°C o

1 menos, preferiblemente a -40°C , para completar la solidifi-
cación. No se ha encontrado ninguna ventaja evidente cuando
se mantiene la pieza congelada a -20°C o menos, preferible-
mente a -40°C , después de completada la solidificación. En
5 este punto, prácticamente la totalidad de la cefalotina só-
dica se encuentra en la masa congelada en forma de cristales
libres. Entonces se utiliza una operación de liofilización
convencional para sublimar el disolvente de la masa congela-
da, quedando un depósito de cefalotina sódica esencialmente
10 cristalina.

El preparado congelado de cefalotina sódica donde la
formación de núcleos de los cristales es prácticamente com-
pleta se somete a un medio donde la presión puede ser redu-
cida a un máximo práctico no superior a 1 mm absoluto de mer-
curio. Es preferible reducir la presión absoluta mucho más
15 que 1 mm de mercurio. Los mejores resultados se obtienen
con una presión absoluta entre 0,05 y 0,2 mm. Normalmente es-
te último intervalo de presión se consigue fácilmente en los
aparatos de liofilización comerciales y de laboratorio, cuyo
diseño, construcción y funcionamiento son muy conocidos por
20 los expertos en este campo. Después de que la presión del
medio antes descrito se ha reducido a un nivel operativo,
se introduce calor en dicho medio. La temperatura del medio
se eleva hasta el punto en que puede conseguirse la máxima
25 velocidad de sublimación sin fundir la masa congelada. Como
regla general, la temperatura y la presión están inversamen-
te relacionadas; cuanto más eficaz es la reducción de la pre-
sión, más alta es la temperatura que puede emplearse en la
operación de sublimación. Como guía común puede decirse que
30 puede alcanzarse una temperatura ambiente máxima de 50°C con

1 un sistema de vacío muy eficaz, donde la presión absoluta se
mantiene aproximadamente a 0,05 mm (50µm). En cualquier caso,
la temperatura debe elevarse lentamente para evitar sobrecar-
gas del sistema reductor de la presión que podrían producir
5 una fusión indeseable de la masa congelada. Preferiblemente,
la temperatura del medio en la operación de sublimación debe
mantenerse entre 10 y 40°C, con una presión mantenida en
0,2 mm absolutos o menos.

10 La sublimación del hielo de la masa congelada se pro-
sigue hasta que el contenido en humedad de los cristales de
cefalotina sódica es inferior al 1 % y el contenido en alco-
hol C₁-C₃ o en acetona es inferior al 1 %. Esta especifica-
ción garantiza la estabilidad física de los cristales resul-
tantes. La cefalotina sódica no cristaliza como hidrato.

15 La cefalotina sódica preparada como se ha indicado
es esencialmente cristalina. Por ejemplo, el análisis físi-
co de la cefalotina sódica indica una cristalinidad compren-
dida entre 92 y 100 %. En cualquier caso, se obtiene un gra-
do de cristalinidad suficientemente alto para comunicar esta-
20 bilidad de almacenamiento; es decir, ausencia de amarilleamien-
to de la sustancia y de pérdida de potencia microbiológica
durante hasta 3 años a la temperatura ambiente. Cuando el pro-
cedimiento se lleva a cabo incluyendo la filtración estéril
de la solución de cefalotina sódica y la liofilización se
25 realiza en condiciones asépticas, los cristales de cefaloti-
ná sódica pueden introducirse en condiciones estériles en
ampollas previamente esterilizadas en cantidades apropiadas
para su reconstitución para la administración parenteral.

30 En otro aspecto de esta invención, el procedimiento
indicado y discutido con detalle en lo que antecede se amplía

1 mediante una etapa adicional que consiste en introducir un
volumen medido de la solución de agua y alcohol C₁-C₃ o ace-
tona, después de filtrado estérilmente de forma adecuada, en
5 una ampolla previamente esterilizada, conteniendo dicho vo-
lumen medido la cantidad de cefalotina sódica que se desea
en dicha ampolla después de la operación de liofilización.
A continuación las ampollas que contienen la solución de ce-
falotina sódica en agua y alcohol C₁-C₃ o acetona se tratan
de la forma descrita anteriormente. La ampolla de cefalótina
10 sódica liofilizada resultante queda lista para ser tapada
y precintada estérilmente.

En la práctica se prefiere introducir en condiciones
estériles un volumen medido de solución estéril de cefaloti-
na sódica en agua y alcohol C₁-C₃ o acetona en una ampolla
15 previamente esterilizada, ya que así se obtienen por lo me-
nos dos resultados beneficiosos. En primer lugar, puede in-
troducirse una cantidad más precisa y constante de cefaloti-
na sódica en la ampolla en forma líquida que en forma cris-
talina sólida. Y, en segundo lugar, es mucho más sencillo
20 conseguir y mantener unas condiciones estériles de operación
en las operaciones de llenado de líquidos que en las operacio-
nes de llenado de sólidos secos. Además, la contaminación
del aire constituye menos problema cuando se manipulan líqui-
dos que cuando se manipulan materiales secos.

25 Alternativamente, puede agregarse a la solución de ce-
falotina antes de la filtración estéril una cierta cantidad
de bicarbonato sódico, igual al 2-5 %, preferiblemente 3 %,
de la cefalotina sódica. Esta adición proporciona una cefalo-
tina sódica cristalina que, después de reconstituída, pre-
senta un pH aproximadamente neutro, contribuyendo a reducir
30

1 el escozor experimentado en la administración intramuscular.

Esta invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos.

PROCEDIMIENTO 1

5 Se disuelven 500 g de cefalotina sódica con un contenido en humedad del 1 % en 1166,6 g de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos.

10 La solución acuosa resultante de cefalotina sódica se calienta a 62°C para completar la disolución y se filtra a través de una membrana Millipore de 0,45 µm en una vasija apropiada.

La solución acuosa resultante que contiene 30 % de cefalotina sódica (en peso) se emplea en partes alícuotas de 50 ml en los siguientes ejemplos.

15 EJEMPLO 1

Se combinan 50 ml de la solución de cefalotina sódica al 30 % en peso con 2 ml de un alcohol de grano al 95 % (equivalente al 4 % en volumen).

20 La solución de cefalotina sódica en agua-etanol se introduce en viales previamente esterilizados en una proporción de 3,56 ml por vial. Se calcula la cantidad de solución de manera que proporcione ampollas de 1 g de cefalotina sódica.

25 Los viales llenos se introducen en una unidad de liofilización convencional y la temperatura de la solución se reduce rápidamente hasta -35°C, durante un periodo inferior a 3 horas y después se eleva la temperatura a -7°C con la mayor rapidez posible. Los viales se mantienen durante 3 horas más después de que la masa congelada ha llegado a una temperatura de unos -7°C.

30 A continuación se enfrían los viales a -35°C después

1 de haberlos mantenido durante un poco más de 3 horas a -7°C .

5 La presión en el liofilizador se reduce por debajo de 0,2 mm absolutos de mercurio y la temperatura se eleva a 10°C para la sublimación de la mezcla disolvente de etanol-agua. Finalmente la temperatura se eleva a 25°C , teniendo cuidado de no fundir la masa congelada de los viales. Cuando se ha completado el proceso de sublimación, se interrumpe el vacío y en los viales resultantes se analiza el contenido en humedad, el contenido en etanol y el tiempo de reconstitución.

10

El contenido en humedad típico de los viales individuales es de 0,10 y 0,11 %.

Dos viales donde se determinó el residuo etanólico presentaron menos de 0,5 %.

15

Cinco viales en los que se examinó el tiempo de reconstitución requirieron entre 30 y 60 segundos para disolver la cefalotina sódica en 4,0 ml de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos.

EJEMPLO 2

20

Se añaden 2 ml de metanol a 50 ml de la solución de cefalotina sódica al 30 % en peso del Procedimiento 1 (equivalente al 4 % en volumen).

25

La solución de cefalotina sódica en metanol-agua se introduce en viales previamente esterilizados en una proporción de 3,56 ml por vial. La cantidad de solución se calcula para proporcionar ampollas de 1 g de cefalotina sódica.

30

Los viales llenos se introducen en una unidad de liofilización convencional y la temperatura de la solución se reduce rápidamente a -35°C durante un periodo inferior a 3 horas y después se calienta a -7°C con la mayor rapidez posible.

1 Los viales se mantienen durante 3 horas más después de que la masa congelada ha llegado a una temperatura de -7°C .

Después los viales se enfrían a -35°C una vez que se han mantenido durante algo más de 3 horas a -7°C .

5 La presión absoluta en el liofilizador se reduce a menos de 0,2 mm y la temperatura se eleva a 10°C para la sublimación del disolvente metanol-agua. Finalmente la temperatura se eleva a 25°C , teniendo cuidado de no fundir la masa congelada de los viales. Cuando se ha completado el proceso de sublimación, se interrumpe el vacío y en los viales resultantes se determina el contenido en humedad, el contenido en metanol y el tiempo de reconstitución.

10

El contenido típico de humedad en los viales individuales es de 0,10 y 0,11 %.

15

Dos viales en los que se analizó el residuo metanólico presentaron menos de 0,5 %.

Cinco viales en los que se examinó el tiempo de reconstitución requirieron entre 30 y 60 segundos para disolver la cefalotina sódica en 4,0 ml de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos.

20

EJEMPLO 3

Se añaden 2,0 ml de acetona a 50 ml de la solución de cefalotina sódica al 30 % en peso del Procedimiento 1 (equivalente al 4 % en volumen).

25

La solución de cefalotina sódica en acetona-agua se introduce en los viales previamente esterilizados en una proporción de 3,56 ml por vial. La cantidad de solución se calcula de manera que proporcione ampollas de 1 g de cefalotina sódica.

30

Los viales llenos se introducen en una unidad de liofi-

1 lización convencional y la temperatura de la solución se re-
duce rápidamente a -35°C durante un periodo inferior a 3 ho-
ras y después se calienta a -7°C con la mayor rapidez posi-
ble. Los viales se mantienen durante 3 horas más después
5 de que la masa congelada ha llegado a una temperatura de -7°C .

Después los viales se enfrían a -35°C una vez que se
han mantenido durante algo más de 3 horas a -7°C .

Se reduce la presión absoluta del liofilizador a me-
nos de 0,2 mm de mercurio y la temperatura se eleva a 10°C
10 para sublimar el disolvente acetona-agua. Finalmente la tem-
peratura se eleva a 25°C , teniendo cuidado de no fundir la
masa congelada de los viales. Cuando el proceso de sublima-
ción es completo, se interrumpe el vacío y en los viales re-
sultantes se determina el contenido en humedad, el contenido
15 en acetona y el tiempo de reconstitución.

El contenido típico en humedad de los viales individua-
les es de 0,10 y 0,11 %.

Dos viales en los que se determinó el residuo de ace-
tona presentaron menos del 0,5 %.

20 Cinco viales en los que se examinó el tiempo de recons-
titución requirieron entre 30 y 60 segundos para disolver la
cefalotina sódica en 4,0 ml de agua para inyección, Farmaco-
pea de Estados Unidos.

EJEMPLO 4

25 Se añaden 2,5 ml de isopropanol a 50 ml de una solu-
ción de cefalotina sódica al 30 % en peso del Procedimiento
1 (equivalente al 5 % en volumen).

30 La solución de cefalotina sódica en isopropanol-agua
se introduce en viales previamente esterilizados en una pro-
porción de 3,6 ml por vial. La cantidad de solución se calcu-

1 la de forma que proporcione ampollas de 1 g de cefalotina sódica.

5 Los viales llenos se introducen en una unidad de liofilización convencional y la temperatura de la solución se reduce rápidamente a -35°C durante un periodo inferior a 3 horas y después se calienta a -7°C con la mayor rapidez posible. Los viales se mantienen durante 3 horas más después de que la masa congelada ha llegado a una temperatura de -7°C . Después los viales se enfrían a -35°C una vez que se han mantenido durante algo más de 3 horas a -7°C .

10 La presión absoluta en el liofilizador se reduce a menos de 0,2 mm de mercurio y la temperatura se eleva a 10°C para sublimar el disolvente isopropanol-agua. Finalmente la temperatura se eleva a 25°C , teniendo cuidado de no fundir la masa congelada de los viales. Cuando se ha completado el proceso de sublimación, se interrumpe el vacío y en los viales resultantes se determina el contenido en humedad, el contenido en isopropanol y el tiempo de reconstitución.

15 El contenido típico de humedad en los viales individuales es de 0,10 y 0,11 %.

20 Dos viales en los que se determinó el residuo de isopropanol presentaron menos del 0,5 %.

25 Cinco viales en los que se examinó el tiempo de reconstitución requirieron entre 30 y 60 segundos para disolver la cefalotina sódica en 4,0 ml de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos.

EJEMPLO 5

30 Se disolvieron 10,657 g en total de bicarbonato sódico en 954 g de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, y se enfriaron a 5°C . Se agregaron con agitación 375 g

1 de cefalotina sódica y la solución se calentó a 77,5°C para completar la disolución de la cefalotina sódica. La solución resultante se filtró a través de una membrana de 45 μ m.

5 Se recogieron 1100 ml del filtrado y se agregaron 44 ml de alcohol de grano al 95 %. La concentración de cefalotina sódica era del 28 % en peso y la de etanol del 4 % en volumen.

10 La solución hidroetanólica de cefalotina sódica se introdujo en viales previamente esterilizados, a razón de 3,75 ml por vial. Se calculó la cantidad de solución para proporcionar ampollas de 1 g de cefalotina sódica.

15 Los viales llenos se introdujeron en una unidad liofilizadora convencional y la temperatura de la solución se redujo rápidamente a -35°C durante un periodo inferior a 3 horas y después se calentó a -7°C con la mayor rapidez posible. Los viales se mantuvieron durante 3 horas más después de que la masa congelada había alcanzado una temperatura de -7°C.

Después los viales se enfriaron a -35°C una vez que se habían mantenido durante algo más de 3 horas a -7°C.

20 Se redujo la presión absoluta en el liofilizador a menos de 0,2 mm de mercurio y la temperatura se elevó a unos 10°C para sublimar el disolvente etanol-agua. Finalmente la temperatura se elevó a 25°C, teniendo cuidado de no fundir la masa congelada de los viales. Cuando se completó el proceso de sublimación, se interrumpió el vacío y en los viales resultantes se determinó el contenido en humedad, el contenido en etanol y el tiempo de reconstitución.

25 El contenido típico de humedad en los viales individuales fué de 0,10 y 0,11 %.

30 Dos viales en los que se determinó el residuo de etanol

1 presentaron menos del 0,5 %.

5 Cinco viales en los que se examinó el tiempo de reconstitución requirieron entre 30 y 60 segundos para disolver la cefalotina sódica en 4,5 ml de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos.

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de cefalotina sódica esencialmente cristalina para ser reconstituida para su administración parenteral mediante un proceso de liofilización que dura menos de 24 horas, caracterizado por las siguientes etapas:

- 15 (a) disolver de 20 a 40 % en peso de dicha cefalotina sódica en un disolvente constituido por 2 a 10 % de un alcohol C_1-C_3 o acetona y 98 a 90 % de agua (en volumen);
- (b) enfriar la solución de (a) a una temperatura de $-20^{\circ}C$ o más baja;
- 20 (c) calentar el preparado de (b) a una temperatura comprendida entre $-3^{\circ}C$ y $-10^{\circ}C$;
- (d) mantener la temperatura del preparado de (c) entre -3 y $-10^{\circ}C$ durante un periodo de 3 horas o más;
- (e) enfriar el preparado de (d) a una temperatura de $-20^{\circ}C$ o más baja;
- 25 (f) reducir la presión del medio en el que se mantiene el preparado de (e) a 1 mm de mercurio absoluto como máximo;
- (g) elevar la temperatura del medio en el que se mantiene el preparado de (f) a un máximo de $50^{\circ}C$, evitando la fusión de dicho preparado y
- 30 (h) sublimar el disolvente del preparado de (g) hasta que los

1

cristales resultantes de dicha cefalotina sódica presentan un contenido en humedad no superior a 1,0 % y un contenido en alcohol C₁-C₃ o en acetona no superior a 1,0 %.

5

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el contenido en alcohol C₁-C₃ o en acetona de la solución de cefalotina sódica en la mezcla de agua y alcohol C₁-C₃ o acetona es del 4 % en volumen.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la temperatura de la etapa (b) es de -40°C.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque la concentración de cefalotina sódica está comprendida entre 25 y 35 % en peso.

15

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque la concentración de cefalotina sódica es del 30 % en peso.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la presión se reduce a un valor comprendido entre 0,05 y 0,20 mm absolutos de mercurio (50 a 200 µm absolutos) y la temperatura del medio se eleva lentamente hasta un valor comprendido entre 0°C y 50°C, mantenido una presión absoluta no mayor de 0,20 mm de mercurio y evitando la fusión de dicho preparado de cefalotina sódica.

25

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de cefalotina sódica está comprendida entre 25 y 35 % en peso.

30

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado porque la concentración de cefalotina sódica es del 30 % en peso.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el contenido en alcohol C₁-C₃ o en acetona de

1 la solución de cefalotina sódica en la mezcla de agua y alcohol C₁-C₃ o acetona es del 4 % en volumen.

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la solución está contenida en una ampolla.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, caracterizado porque la solución de cefalotina sódica contiene adicionalmente de 2 a 5 % de bicarbonato sódico, calculado sobre la cantidad de cefalotina sódica presente.

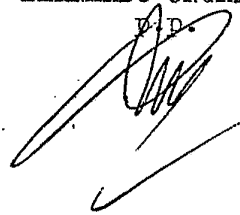
10 12. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEFALOTINA SODICA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Noviembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

D.P.



20

25

30

