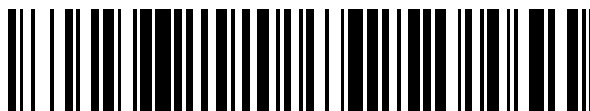


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 364**

51 Int. Cl.:

C07D 499/00 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2005 E 05769629 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1776371**

54 Título: **Un método para preparar penicilina G procaína**

30 Prioridad:

11.08.2004 US 600380 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.10.2013

73 Titular/es:

**CROSS VETPHARM GROUP LIMITED (100.0%)
BROOMHILL ROAD, TALLAGHT
DUBLIN 24, IE**

72 Inventor/es:

**KAL, REDDY A. y
ZAVALA, RAUL**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 425 364 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un método para preparar penicilina G procaína

5 Introducción

La invención se relaciona con la preparación de penicilina procaína.

10 Se puede producir penicilina G procaína *in situ* por reacción de clorhidrato de procaína y de penicilina G potasio. El producto resultante es una suspensión acuosa que contiene grandes partículas de penicilina G procaína.

Se conoce la reducción del tamaño de partícula de la penicilina G procaína usando una técnica de molienda o un microfluidizador, según se describe en EE.UU. 2002/0185558A.

15 Otro procedimiento conlleva el uso de materias primas de un rango de tamaño específico para obtener un producto de penicilina procaína dentro de un rango de tamaño de partícula deseado; sin embargo, problemas en la calidad de los lotes pueden afectar al tamaño de partícula del producto final de penicilina procaína.

El documento GB-A-750.373 describe la preparación de una suspensión inyectable de penicilina procaína.

20 La invención va dirigida a proporcionar un método mejorado para la preparación de penicilina procaína.

Resumen de la invención

25 Según la invención, se facilita un procedimiento para preparar una suspensión acuosa de penicilina G procaína consistente en las siguientes etapas:

30 introducir ingredientes inactivos en un primer tanque de mezcla;
esterilizar la mezcla de ingredientes inactivos en el primer tanque de mezcla;
disolver clorhidrato de procaína en una mezcla de agua, citrato de sodio y formaldehído sulfoxilato de sodio en un segundo tanque de mezcla;
añadir los contenidos del segundo tanque de mezcla al primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril;
introducir una solución de penicilina G potasio en el primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril;
35 mezclar los contenidos del primer tanque de mezcla, de tal forma que el clorhidrato de procaína reaccione con la penicilina G potasio, para formar penicilina G procaína;
transferir la suspensión resultante a través de un homogeneizador a un tanque de contención, y cargar en un contenedor la suspensión acuosa de penicilina G procaína.

40 En una realización, se transfiere la suspensión bajo nitrógeno a través del homogeneizador.

El homogeneizador es preferiblemente operado a 27,6-68,9 MPa (de 4.000 a 10.000 psi), más preferiblemente a 41,4-68,9 MPa (de 6.000 a 10.000 psi).

45 En una realización, los ingredientes inactivos incluyen agua, metilparabén, lecitina, propilparabén, carboximetilcelulosa sódica y povidona.

50 En una realización, se calienta la mezcla de ingredientes inactivos en el primer tanque de mezcla a una temperatura de 55°C a 65°C, se ajusta luego su pH y se esteriliza por calentamiento a una temperatura de 122°C a 124°C y se enfría posteriormente a aproximadamente 25°C.

Se puede preparar una solución de penicilina G potasio en un tercer tanque de mezcla antes de distribuirla en el primer tanque de mezcla.

55 Preferiblemente, se mantiene el pH de la suspensión entre 5,0 y 7,5.

Se puede formular la penicilina G procaína preparada mediante el procedimiento de la invención con otros principios activos adecuados, tales como otro antibiótico, especialmente penicilina G benzatina. Una formulación de penicilina G benzatina y de penicilina G procaína está generalmente en forma de suspensión inyectable. Dicha formulación puede contener uno o más tampones, conservantes y agentes de suspensión adecuados.

60 Breve descripción de los dibujos

La invención será comprendida con mayor claridad gracias a la siguiente descripción de la misma, que se da

únicamente a modo de ejemplo, en relación a los dibujos adjuntos, en donde:

La Fig. 1 es un diagrama de flujo del método de la invención.

5 Descripción detallada

La invención proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de una suspensión inyectable de penicilina G procaína.

10 Utilizando el procedimiento de la invención, se puede preparar penicilina G procaína con un tamaño de partícula consistente a gran escala industrial.

15 Se prepara la penicilina G procaína mediante el siguiente método. Se añade agua en la etapa A a un primer tanque de mezcla 1. Se mezclan los ingredientes inactivos, metilparabén, propilparabén, povidona C-30, lecitina y carboximetilcelulosa sódica, en el primer tanque de mezcla 1 en la etapa B y se calienta la solución hasta una temperatura de 58°C a 65°C, generalmente de aproximadamente 60°C. Se ajusta el pH a un pH de entre 5,3 y 6,8 en la etapa C. Se esteriliza entonces la solución a una temperatura de 122°C a 124°C durante un período de aproximadamente 15 minutos en la etapa D. Se enfría la solución hasta aproximadamente 25°C en la etapa E.

20 En un segundo tanque de mezcla 2, se mezclan los principios activos, citrato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, clorhidrato de procaína y agua para inyección.

25 Se añaden los contenidos del segundo tanque de mezcla al primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril 3. El filtro tiene preferiblemente un tamaño de malla de 0,2 micras.

Se disuelve penicilina G potasio en agua para inyección en un tercer tanque 4 y se añade la solución al primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril 5. El filtro tiene preferiblemente un tamaño de malla de 0,2 micras.

30 Se mezcla la mezcla durante aproximadamente 1 hora para permitir que se produzca la reacción química entre la penicilina G procaína y el clorhidrato de procaína. Se forma una suspensión. Se añade agua para inyección en la etapa F y se transfiere la suspensión bajo nitrógeno a través de un homogeneizador 6 a un tanque de contención 7. El homogeneizador microniza cualquier partícula de gran tamaño de penicilina G procaína formada durante el proceso de reacción para formar un tamaño de partícula uniforme de penicilina G procaína sobre una base consistente.

35 El homogeneizador 6 es un Homogeneizador APV Gaulin Modelo G55. Cuando se usa, se presuriza el tanque de mezcla 1 con nitrógeno hasta que la presión en la entrada del homogeneizador es de al menos 207 Pa (30 psig). El homogeneizador 6 es operado a una presión de 27,6-68,9 MPa (de 4.000 a 10.000 psi), preferiblemente de 41,4-68,9 MPa (de 6.000 a 10.000 psi), para conseguir una distribución óptima del tamaño de partícula a una eficacia operativa óptima.

40 Se introduce entonces asépticamente la suspensión en recipientes para su posterior distribución.

45 Ejemplo 1

Para preparar un lote de 2.000 l, se usan los siguientes ingredientes:

		Cantidad
50	Penicilina G potasio	*
	Metilparabén	2,6 kg
	Propilparabén	400 g
	Citrato de sodio (dihidrato)	20 kg
	Carboximetilcelulosa	2,0 kg
	Plasdone C-30 (Povidona)	10,0 kg
55	Lecitina	12,0 kg
	Na formaldehído sulfoxilato	400 g
	Clorhidrato de procaína	40,0 kg+*
	Agua para inyección	C.S.
	* para obtener penicilina G procaína, 300.000 U/ml.	

60 Preparación de la masa

Tanque de mezcla 1 (MT-1): Mezclar los ingredientes inactivos especificados (metilparabén, propilparabén,

povidona C-30, lecitina y Na carboxilcelulosa) en agua para inyección y calentar la solución hasta 60°C. Tomar muestras de la solución para observación visual, pH y carga biológica. Ajustar el pH si es necesario y esterilizar mediante SIP la solución.

5 Tanque de mezcla A (MT-A): Mezclar citrato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio y clorhidrato de procaína en 400 l de agua para inyección. Tomar muestras para observación visual y carga biológica. Transferir al tanque de mezcla MT1 a través de un filtro estéril de 0,2 micras.

10 Tanque de mezcla B (MT-B): Mezclar penicilina G potasio en 400 l de agua para inyección. Tomar muestras de la solución para observación visual y carga biológica. Transferir al tanque de mezcla MT1 a través de un filtro estéril de 0,2 micras.

Proceso de reacción

15 Una vez añadidos todos los ingredientes al tanque de mezcla MT-1, se ajusta la solución a la cantidad deseada y se mezcla durante un período no inferior a 1 hora. En este punto, tiene lugar la reacción química entre los ingredientes penicilina G potasio y clorhidrato de procaína para producir el principio activo penicilina G procaína. La solución mixta es la suspensión a granel de penicilina G procaína.

20 Homogeneización

Al completarse el tiempo de reacción de una (1) hora, se transfiere la suspensión a granel de penicilina G procaína, usando nitrógeno, a un tanque de contención a través de un homogeneizador fijado a no más de 68,9 MPa (10.000 psi). El homogeneizador microniza cualquier partícula de gran tamaño de penicilina G procaína formada durante el proceso de reacción. Se puede mantener la suspensión en el tanque de contención durante un período de hasta veinticuatro (24) horas antes de introducirla asépticamente en botellas.

30 Llenado aséptico

Se introduce asépticamente la suspensión de penicilina G procaína resultante en botellas de tamaños especificados, a las que se ponen tapones y cápsulas. Se toman muestras de control de calidad para su estudio con una frecuencia previamente designada. Las botellas de producto acabado son entonces transportadas a una sala fría (2°C-8°C) y se mantienen en cuarentena hasta completarse todas las pruebas de control de calidad.

35 La invención proporciona un método efectivo en cuanto a coste para preparar una suspensión inyectable de penicilina G procaína con un rango de tamaño de partícula deseado sin comprometer la calidad del producto acabado.

40 Se puede formular la penicilina G procaína preparada mediante el procedimiento de la invención con otros principios activos adecuados, tales como otro antibiótico, especialmente la penicilina G benzatina. Una formulación de penicilina G benzatina y de penicilina G procaína está generalmente en forma de una suspensión inyectable. Dicha formulación puede contener uno o más tampones, conservantes y agentes de suspensión adecuados.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una suspensión acuosa de penicilina G procaína consistente en las siguientes etapas:
- 5 introducir ingredientes inactivos en un primer tanque de mezcla;
esterilizar la mezcla de ingredientes inactivos en el primer tanque de mezcla;
disolver clorhidrato de procaína en una mezcla de agua, citrato de sodio y formaldehído sulfoxilato de sodio en un segundo tanque de mezcla;
- 10 añadir los contenidos del segundo tanque de mezcla al primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril;
introducir una solución de penicilina G potasio en el primer tanque de mezcla a través de un filtro estéril;
mezclar los contenidos del primer tanque de mezcla, de tal forma que el clorhidrato de procaína reaccione con la penicilina G potasio, para formar penicilina G procaína;
- 15 transferir la suspensión resultante a través de un homogeneizador a un tanque de contención, y cargar en un contenedor la suspensión acuosa de penicilina G procaína.
2. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, donde se transfiere la suspensión bajo nitrógeno a través del homogeneizador.
- 20 3. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 2, donde el homogeneizador es operado a una presión de 27,6-68,9 MPa (de 4.000 a 10.000 psi).
4. Un procedimiento según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3, donde el homogeneizador es operado a una presión de 41,4-68,9 MPa (de 6.000 a 10.000 psi).
- 25 5. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde los ingredientes inactivos comprenden agua, metilparabén, lecitina, propilparabén, carboximetilcelulosa sódica y povidona.
- 30 6. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se calienta la mezcla de ingredientes inactivos en el primer tanque de mezcla hasta una temperatura de 55°C a 65°C, se ajusta luego su pH y se esteriliza calentando hasta una temperatura de 122°C a 124°C y se enfría posteriormente hasta aproximadamente 25°C.
- 35 7. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se prepara una solución de penicilina G potasio en un tercer tanque de mezcla antes de distribuirla en el primer tanque de mezcla.
8. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se mantiene el pH de la suspensión entre 5,0 y 7,5.

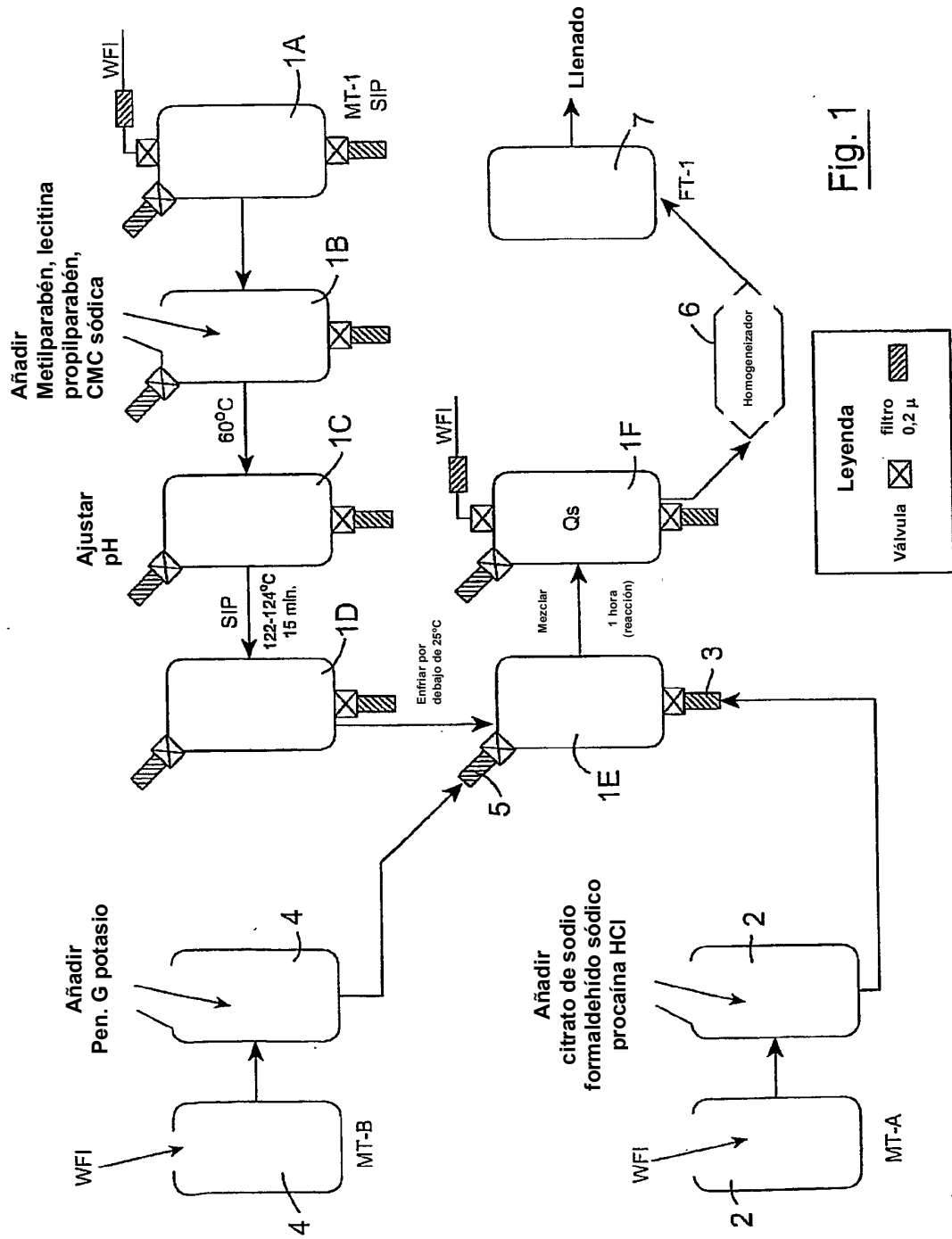


Fig. 1