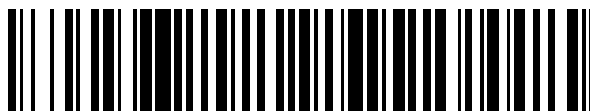


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 240**

51 Int. Cl.:

C07D 501/46 (2006.01)

A61K 31/545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2010 E 10734121 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2456775**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de partículas de cefquinoma**

30 Prioridad:

20.07.2009 EP 09165895

21.07.2009 US 227195 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2013

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

NIEDERMANN, HANS PETER y

BOTHE, HEIKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 240 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

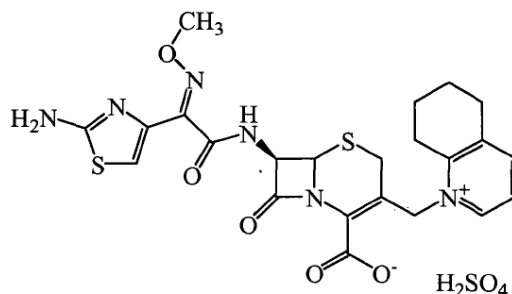
Procedimiento de fabricación de partículas de cefquinoma

Campo de la invención

5 La invención se refiere a la producción de partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar cristales de sulfato de cefquinoma de un intervalo de tamaño de partícula deseado, sin reducción de tamaño de partícula con alta energía, tales como trituración o micronización.

Antecedentes de la invención

10 La cefquinoma es un antibiótico usado para seres humanos y animales, entre otros, para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina, infecciones *Pasteurella* en cerdos, y muchas otras aplicaciones donde se desea una alta actividad antibacteriana. Por lo general, la cefquinoma se presenta como una sal de adición de ácidos, preferiblemente un sulfato. El sulfato de cefquinoma tiene una estructura química de la siguiente fórmula



15 La denominación química de esta estructura es hidróxido de 1-[[[6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioxilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il] metil]-5,6,7,8-tetrahidroquinolinio, sal interna 7²-(Z)-(O-metiloxima), sulfato.

La síntesis de sulfato de cefquinoma y otras sales de adición de ácidos se conoce, por ejemplo, por el documento EP 280 157 ó documento US 2006/0100424.

20 El documento WO03/063877 describe composiciones de cefquinoma para la administración intra-mamaria en el ganado.

25 El procedimiento existente para la fabricación de partículas de sulfato de cefquinoma estériles comprende las etapas de proporcionar una suspensión de sulfato de cefquinoma en agua; añadir alcalina (típicamente NaOH) al sulfato, seguido de un disolvente orgánico, (típicamente acetona), dando como resultado la precipitación de la sal de sulfato correspondiente (Na₂SO₄), y retener una solución de base libre de cefquinoma (que en realidad es una betaína); realizar la filtración estéril de la solución de betaína, y añadir ácido sulfúrico de tal forma que se produzcan partículas de sulfato de cefquinoma estériles o añadir cualquier otro ácido para producir cualquier partícula de sal de cefquinoma estéril correspondiente.

30 El fármaco se presenta, entre otros, en forma de una preparación para inyección, típicamente en la forma de suspensiones, por ejemplo, en oleato de etilo o en el tipo de ésteres de ácidos grasos saturados caprílico y cáprico derivados de aceite de nuez de palma y coco y glicerina o propilenglicol, conocido por el nombre comercial de Miglyol. Como se describe en el documento WO 03/063877 el uso de un agente antibacteriano en forma de partículas pequeñas de un intervalo estrecho de tamaño de partícula es ventajoso en comparación con el material más grueso. La distribución de tamaño prácticamente factible de tales partículas pequeñas es, por ejemplo,

$$d(50) \leq 7 \mu\text{m}$$

35 $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$

$$d(100) \leq 50 \mu\text{m}$$

40 A tal efecto, las partículas de sulfato de cefquinoma estériles mencionadas anteriormente, preparadas según el documento EP 280 157 o documento US 2006/0100424, son demasiado gruesas y tienen que reducir su tamaño, por medio de procedimientos de reducción de tamaño de partículas de alta energía, típicamente por trituración o micronización.

Aunque la cefquinoma generalmente produce productos estables, existe un deseo de mejorar aún más las partículas de cefquinoma en lo que se refiere a estabilidad física y de proporcionar suspensiones de cefquinoma que sean estables, particularmente con referencia a la disminución de la vulnerabilidad para la sedimentación. Además, lo anterior debería ser realizado preferiblemente en base a partículas de cefquinoma que satisfagan la distribución del tamaño antes mencionado.

Sumario de la invención

Con el fin de abordar mejor uno o varios de los deseos anteriores, la invención, en un aspecto, presenta un procedimiento para la producción de partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente sulfato de cefquinoma, por precipitación de la sal de adición de ácido de cefquinoma a partir de una solución de betaína de cefquinoma, en la que se añade ácido a la solución de betaína, y en la que la adición del ácido, en particular ácido sulfúrico, se hace de un solo lote con un exceso molar del 40 % al < 100 %.

La invención, en otro aspecto, presenta partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, particularmente partículas de sulfato de cefquinoma, que pueden obtenerse por medio del procedimiento anterior.

Todavía en un aspecto adicional, la invención presenta cristales de sal de adición de ácido de cefquinoma, particularmente sulfato de cefquinoma, preferiblemente en el intervalo de 0,05 μm a 100 μm .

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma, particularmente partículas de sulfato de cefquinoma, con una distribución de tamaño de $d(50) \leq 7\mu\text{m}$, $d(90) \leq 15\mu\text{m}$, y $d(100) \leq 50\mu\text{m}$, en el que las partículas no están trituradas o micronizadas.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención es un procedimiento para la producción de partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma. Con referencia a los antecedentes anteriormente descritos, el procedimiento de la invención se basa en una solución de base libre de cefquinoma (es decir, una solución de betaína).

Con el fin de preparar una sal de adición de ácido, se añade un ácido adecuado a la solución de betaína. Estos ácidos pueden ser ácidos orgánicos o inorgánicos, monobásicos o dibásicos, siendo preferidos los ácidos minerales.

Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, HCl, HBr, HI, HF, H_2NO_3 , HClO_4 , HSCN, ácidos mono-, di- o tri-carboxílicos alifáticos, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoro acético, ácido tricloro acético, o un ácido fisiológicamente aceptable preferido, tal como, por ejemplo, el ácido maleico, de tal forma que proporcione una sal que tenga el anión monomaleato $\text{HOOCCH} = \text{CHCOO}^-$. Otro ácido orgánico adecuado es ácido naftoico. Las sales de adición de ácidos de cefquinoma preferidos incluyen diclorhidrato de cefquinoma, dihidrato de cefquinoma, sulfato de cefquinoma, naftoato de cefquinoma-6-hidroxi, cefquinoma-naftoato, benzoato 2,4 dihidroxi de cefquinoma. La sal más preferida es el sulfato de cefquinoma.

Sin desear quedarligado por la teoría, los inventores creen que el esquema de dosificación para la adición del ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico en el caso del sulfato de cefquinoma preferido) a la solución de betaína de cefquinoma influye de forma inesperada en el tamaño final de la partícula.

La dosificación se realiza en un solo lote. Esto no excluye que el solo lote podría comprender una pluralidad de dos o más lotes solapados, es decir, en el que un primer lote es seguido por un segundo lote, y o lotes adicionales, sin pausa entre los lotes. Sin embargo, esto se refiere a un lote de una sola vez por el cual la totalidad del ácido deseado se añade rápidamente en un período de tiempo muy corto (un periodo de tiempo muy corto (menos de 15 min, preferiblemente menos de 10 minutos, especialmente 5 ± 2 minutos o en menos de 5 min) en contraposición con el ajuste del pH a $\text{pH} = 1,3$, como se describe en el documento EP 280 157 o a $\text{pH} = 1,8$, como se describe en el documento US 2006 / 0100424, que es un procedimiento de duración más larga y requiere más tiempo para llegar a un pH constante.

La dosificación está en un exceso molar de al menos el 40% y menos del 100%. Esto significa que, como se calcula en la cantidad de cefquinoma presente, se añade el ácido (es decir, ácido sulfúrico en el caso de la preparación de sulfato de cefquinoma) en por lo menos 1,4 equivalentes y en menos de 2,0 equivalentes del mismo. En vista de la procesabilidad, se prefiere que el exceso no sea tan alto. Preferiblemente, en particular con el fin de producir partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente sulfato de cefquinoma, que satisfaga la distribución del tamaño de partícula más preferido, el ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, se añade en un exceso molar del 70% – 99% o del 70% – 90%, más preferiblemente del 75% – 85% y lo más preferiblemente del 80% – 85%. Por lo tanto, la realización más preferida es un solo lote directamente que proporcione el ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, en un exceso molar del 80% – 85%.

- 5 La solución acuosa de betaína puede estar en cualquier disolvente orgánico miscible en agua como cetonas o alcoholes. Los disolventes preferidos incluyen acetona y alcohol etílico, y lo más preferiblemente se usa una mezcla de acetona y agua. En el presente documento la relación de los dos tipos de disolventes (disolvente / agua) puede variar en el intervalo de 0 a 1,7, preferiblemente de 0,5 a 1,5, más preferiblemente de 1 a 1,5, y lo más preferiblemente esta relación de agua / disolvente es 1,2.
- El uso de disolventes acuosos y orgánicos mixtos se puede usar con ventaja en la dirección del procedimiento de precipitación de partículas (cristalización). De forma adicional, la distribución del tamaño de partícula se puede dirigir por medio de la realización de lavados de desplazamiento de agua.
- 10 La concentración de la solución de betaína de cefquinoma puede variar desde 0,165 hasta 0,196 mol / l. Preferiblemente, la cefquinoma está presente en una concentración de 0,165 a 0,166 mol / l.
- 15 Con el fin de producir partículas, la adición de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, está seguida de la cristalización. Será evidente para la persona experta que, dependiendo del disolvente y de la temperatura, esta cristalización se producirá de forma automática (como se prefiere) como resultado de la formación de un sulfato después de la adición de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico. Esto es particularmente así cuando se usa la combinación preferida de disolventes orgánicos y acuosos, y lo más preferiblemente acetona / agua.
- 20 Con el fin de obtener partículas que tienen el tamaño de partícula preferido, es aún más preferido que se ajuste la temperatura después de la cristalización. En general, desde un punto de vista del procesamiento, se puede añadir ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, en un amplio intervalo de temperaturas, desde 0°C a 100°C. Sin embargo, se prefiere que el ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, sea añadido a una temperatura (de la solución de betaína), de 0°C – 35°C, preferiblemente de 15°C – 21°C, y más preferiblemente a una temperatura de 19°C – 21°C.
- 25 Como un resultado directo o indirecto de la adición de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, a la solución de betaína, las partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente sulfato de cefquinoma, precipitarán. Se hace referencia en el presente documento a las partículas para reflejar que éstas pueden ser cristalinas, amorfas, o una mezcla de ambas. Sin embargo, sin desear estar limitado por la teoría, los inventores creen que las partículas producidas de acuerdo con la invención son, de hecho, cristalinas.
- 30 De forma sorprendente, por medio del procedimiento de la invención, se pueden producir partículas de las sales de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma, que difieren de las partículas de sales de adición de ácido de cefquinoma existentes, en especial partículas de sulfato. Estas últimas dan como resultado partículas que se deben ajustar al tamaño de partícula deseado para detectar una buena inyectabilidad y resuspendabilidad de las suspensiones inyectables por micronización.
- El procedimiento de la invención da como resultado partículas que tienen una distribución del tamaño de partícula (PSD) comparable a la PSD mencionada de material triturado o micronizado que tiene buena inyectabilidad y resuspendabilidad de las suspensiones inyectables (estabilidad física)
- 35 De forma sorprendente, las partículas producidas de acuerdo con la invención comprenden aglomerados compactados sueltos de partículas primarias todavía más pequeñas. Estas partículas primarias tienen tamaños de partícula típicamente en el intervalo de 0,05 µm – 50 µm, y preferiblemente de 0,07 µm – 10 µm, con al menos el 75% de las partículas en el intervalo de 0,07 µm – 0,3 µm y preferiblemente en el intervalo de 0,08 µm – 0,275 µm.
- 40 En relación con esto, la invención incluye en un aspecto, partículas nuevas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma, que se pueden obtener por medio del procedimiento anterior, que son aglomerados de partículas primarias del intervalo de PSD mencionado anteriormente y que en particular se caracterizan adicionalmente por la capacidad para revertir la aglomeración, por ejemplo, agitando simplemente suspensiones de las partículas o bajo la influencia del ultrasonido.
- 45 El ultrasonido es conocido para la persona experta. En el contexto de la invención, se aplica preferiblemente usando un sonotrodo, también en combinación con una celda de flujo y con enfriamiento de la suspensión sonicada por ejemplo, empleando un sonicador Bransson 250; Hielscher UIP1000; Sonorex Sonobloc. La distribución del tamaño de partícula se puede dirigir por medio de la duración y la entrada de energía de la agitación o el procedimiento de sonicación.
- 50 Con las partículas de la invención, se piensa que tanto la agitación como la sonicación dan como resultado la desintegración de los aglomerados, sin dañar la red cristalina y/o la superficie de la partícula. Esto es fundamentalmente diferente de las partículas existentes, donde la molienda (por ejemplo, micronización) puede llevar a la ruptura de la red cristalina, y a la aparición de superficies de las partículas muy irregulares.

En lo que se refiere a esto, la invención también proporciona partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma, de una distribución de tamaño $d(50) \leq 7 \mu\text{m}$, $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$, y $d(100) \leq 50 \mu\text{m}$, en la que las partículas no son micronizadas.

5 Al proporcionar las partículas nuevas anteriormente mencionadas, la invención abre varias posibilidades favorables. Una de ellas es que la formación de aglomerados permite afinar el procedimiento de tal manera que se producen aglomerados con una distribución de tamaño deseada dentro de un intervalo amplio. Se entenderá que el límite inferior de éste mismo se determina por el tamaño de las partículas primarias mencionado anteriormente. El límite superior es generalmente del orden de un diámetro de 1 mm. Preferiblemente, el tamaño de partícula varía de 1 μm a 500 μm , más preferiblemente de 5 μm a 100 μm .

10 Los tamaños de partícula se determinaron por dispersión de luz láser, que es el procedimiento de elección para determinar el tamaño de partícula de partículas entre 0,1 y 3.000 μm . Esto se denomina más correctamente dispersión de luz láser de ángulo bajo (LALLS). Este procedimiento se ha convertido en la norma preferida en muchas industrias para la caracterización y el control de calidad. La norma internacional ISO 13320-1 "Análisis del tamaño de las partículas – métodos de difracción de láser" describe los procedimientos para la determinación de la
15 distribución del tamaño de partículas mediante difracción de láser. El intervalo de aplicación de acuerdo con ISO13320 es 0,1 μm – 3000 μm . El procedimiento se lleva a cabo de conformidad con Winnacker – Küchler: "Chemische Technologie", cuarta edición, volumen 1, pág. 46 y siguientes.

20 Los tamaños de partícula y la distribución de los mismos, pueden estar influidos por la cantidad de exceso de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico. Esto permite a la persona experta en la técnica, que busca la producción de partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma (preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma), de un tamaño deseado, mediante la variación de la cantidad de exceso de ácido (preferiblemente ácido sulfúrico), y haciendo una simple medición del tamaño de partícula de las partículas producidas, seleccionar las condiciones deseadas para la producción de los tamaños de partícula buscados.

25 Con referencia a las distribuciones de tamaño de partícula del orden de magnitud de la cefquinoma micronizada existente, se prefiere que el exceso molar de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, sea del 70% – 90%, más preferiblemente del 75% – 85% y más preferiblemente del 80% – 85%.

Cabe señalar que las partículas nuevas de la invención presentan propiedades adicionales por las que son favorablemente distintas del sulfato de cefquinoma existente. Por ejemplo, las partículas nuevas muestran interacciones diferentes con agua, que se pueden observar por sorción dinámica de vapor (DVS).

30 Esta determinación se refiere a la teoría del vapor de agua, que es conocida por la persona experta. Véase Tisserand, C y col. " Comparison of two techniques for the surface analysis of alumina: Inverse Gas Chromatography at Finite Concentration (IGC-FC) and Dynamic Vapor Sorption (DVS " en Powder Technology 190, (2009) página 53 – 58 Las partículas nuevas de la invención no muestran ninguna tendencia de histéresis (característica de Tipo II en la teoría anteriormente mencionada), mientras que las partículas de sulfato de
35 cefquinoma existentes muestran las características de Tipo IV.

40 Las partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente las partículas de sulfato de cefquinoma, de la presente invención se pueden usar de una manera conocida, particularmente en la forma de una suspensión en una base oleosa, como por ejemplo, oleato de etilo, aceite MCT (véase más abajo) o, Miglyol® (véase más abajo). En el presente documento, la invención proporciona, como una de sus ventajas, suspensiones con estabilidad aumentada contra la sedimentación. Dicha estabilidad contra la sedimentación se puede medir con un dispositivo de barrido óptico macroscópico, TURBISCAN® (por ejemplo, suministrado por Formulaction, Francia), como se describe en el documento WO 01 / 17504). El equipo TURBISCAN® detecta cualquier cambio (por ejemplo, clarificación, sedimentación, etc.) en sistemas dispersos en base a la dispersión de luz múltiple. Se trata de un analizador macroscópico de barrido vertical que consiste en un cabezal de lectura que se mueve a lo largo
45 de una celda cilíndrica de fondo plano, mientras barre la altura de la muestra en su totalidad (véase, por ejemplo Mengual, O, "Characterisation of instability of concentrated dispersions by a new optical analyser: the TURBISCAN MA 100", Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects 152 (1999), páginas 111–123).

50 La base comprende preferiblemente un medio oleoso farmacéuticamente aceptable con baja viscosidad, tal como triglicérido de cadena media o una mezcla de triglicéridos de cadena media. Los triglicéridos de cadena media (aceite de MCT) tienen cadenas de ácidos grasos de 6 – 12 átomos de carbono y para los grados médicamente refinados de aceite de MCT cada cadena tiene 8 – 10 átomos de carbono. El aceite de MCT puede comprender triglicéridos de los ácidos grasos de C8 – C10, o diésteres de propilenglicol de estos ácidos grasos o una mezcla de los triglicéridos y los diésteres de propilenglicol. Preferiblemente, estos ácidos grasos de C8–C10 están completamente saturados, tales como los ácidos n–caprílico y n–cáprico. Estos se preparan de forma conveniente
55 por medio del fraccionamiento comercial de aceite vegetal de origen natural (por ejemplo, coco) para dar

principalmente ácidos grasos de C8 – 10, seguido de la esterificación de estos ácidos con un alcohol elegido. El aceite vegetal fraccionado que tiene la composición deseada está disponible en el mercado. Ejemplos propios de tales aceites son Miglyol® 812 como triglicéridos cápricos / caprílicos y Miglyol® 840 como dicaprilato / caprato de propilenglicol.

- 5 Los equivalentes de estos aceites son, por ejemplo: Aldo® MCT KFG, Ado® TC, Calgene CC– 33, Calgene CC– 33– F, Calgene CC–33–L, Calgene CC–33–S, Captex (R) 300, Captex® 355, Crodamol GTCC, Estasan GT 8–40 3578, Estasan GT 8–60 3575, Estasan GT 8–60 3580, Estasan GT 8–65 3577, Estasan GT 8–65 3581, Estasan GT 8–70 3579, Labrafac® LIPO, Labrafac® lipófilo WL 1349, Lexol® GT– 855, Lexol® GT–865, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Myritol® 312, Myritol® 318, Neobee® 1053, Neobee® M–5, Neobee® O, Pelemol® CCT, 10 Standamul® 318, Standamul® 7105 y Calgene CC– 22, Calgene CC–22– S, Captex® 200, Lexol® PG–865, Miglyol® 840, Myritol® PC, Neobee® 1054, Neobee® M–20, Pelemol® PDD, Standamul® 302.

El más preferido es Miglyol® grado 812. La composición de acuerdo con la invención comprende un espesante. Un espesante en una formulación farmacéutica, en general, es útil para proporcionar buenas propiedades de suspensión y aumenta la viscosidad de la composición sin afectar negativamente la inyectabilidad.

- 15 Se entenderá que la presente invención no cambia necesariamente los aspectos del procedimiento salvo la etapa de adición de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, a la solución de betaína de cefquinoma, y la formación de partículas acto seguido.

Las partículas de cefquinoma de la invención se pueden usar por lo menos en la misma forma que la cefquinoma existente. El término "cefquinoma" cuando se usa en el presente documento incluye sales farmacéuticamente 20 aceptables y ésteres de los mismos.

La cefquinoma (INN– Internacional Común Denominación) es la primera cefalosporina de cuarta generación desarrollada para usar en medicina veterinaria. Es una aminotiazolil cefalosporina semisintética que se asemeja a la cefotaxima, pero con un grupo piridinio bicíclico en la posición C–3 (Isert y col., Seibert y col., 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Houston, Texas, 1989).

- 25 Se ha encontrado que la cefquinoma es especialmente útil en el tratamiento de infecciones respiratorias en el ganado (por ejemplo, el ganado vacuno y cerdos) (en particular la infección por Mannheimia haemolytica en el ganado vacuno) cuando se administra por inyección.

Se han propuesto diversas sales cristalinas de cefalosporina para el tratamiento de infecciones bacterianas, por ejemplo diclorhidrato de cefquinoma o sulfato de cefquinoma o sales de adición de cefalosporina cristalinas con 30 solubilidad particularmente baja, por ejemplo hidroxinaftoato de cefquinoma–6 (cefquinoma – naftoato) y 2,4 dihidroxi benzoato de cefquinoma (hidroxi benzoato de cefquinoma). Se prefiere el sulfato de cefquinoma.

Las partículas de cefquinoma de la presente invención se incorporan generalmente en una composición farmacéutica, preferiblemente una suspensión como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Una 35 composición farmacéutica típica de acuerdo con la invención comprende del 2,0% al 20,0 % en peso de cefquinoma. La composición de acuerdo con la invención se puede aplicar a un animal en general por todas las formas de aplicación conocidas en la técnica. En general, la administración al animal se realiza por vía oral o parenteral. Aunque la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra preferiblemente por vía parenteral, por ejemplo por inyección intramuscular o subcutánea, también es posible el tratamiento a través de vías alternativas.

- 40 En general, la composición de acuerdo con la presente invención se puede administrar a todas las especies de animales que necesitan tratamiento o prevención de infecciones bacterianas tales como cerdos, ganado vacuno, caballos, cabras, ovejas, gatos, perros, aves de corral y peces.

Las enfermedades específicas pueden ser infecciones bacterianas del tracto respiratorio, tracto urogenital, infecciones de tejidos blandos y de la piel y mastitis o metritis.

- 45 La cantidad particular de cefquinoma requerida para un tratamiento en particular variará, dependiendo de la especie, edad y el peso del animal hospedador que se está tratando, la enfermedad particular contra la que se protege, o se trata, así como el agente antimicrobiano específico seleccionado para el tratamiento, la vía y la frecuencia de administración. Por ejemplo, la dosis de sulfato de cefquinoma (u otra sal de adición de ácido) para el tratamiento de caballos, ovejas, cabras, aves de corral y peces está entre 5 mg / kg y 10 mg / kg de peso 50 corporal. Para el ganado vacuno se recomienda una dosis de 5 mg / kg de peso corporal y para la aplicación a cerdos, perros y gatos una dosis de 10 mg / kg de peso corporal.

Los usos preferidos están en los siguientes tratamientos:

Ganado: Enfermedad respiratoria causada por *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica*, Dermatitis digital, necrosis bulbar infecciosa y necrobacilosis interdigital aguda (mal de pezuña), mastitis aguda por *E.coli* con signos de afectación sistémica. Terneros: septicemia por *E.coli* en terneros. Cerdos: Para el tratamiento de infecciones bacterianas de los pulmones y del tracto respiratorio causadas por *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y otros organismos sensibles a la cefquinoma, síndrome mastitis – metritis –agalactia (MMA), con la implicación de *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* y otros organismos sensibles a la cefquinoma; Lechones: Reducción de la mortalidad en casos de meningitis producida por *Streptococcus suis*. Otro uso preferido está en el tratamiento de la artritis causada por *Streptococcus ssp.*, *E. coli* y otros organismos sensibles a la cefquinoma y epidermitis (lesiones leves o moderadas) producidas por *Staphylococcus hyicus*.

En resumen, la invención incluye un procedimiento para la producción de partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma, por precipitación de la sal de cefquinoma a partir de una disolución de betaína de cefquinoma, en el que el ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, se añade a la solución de betaína. De acuerdo con un aspecto de la invención, el ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, se añade en un solo lote en un periodo de tiempo muy corto (menos de 15 minutos), en un exceso molar del 40% a menos del 100%. Como resultado de esto, se forman partículas que comprenden aglomerados de partículas cristalinas primarias a microescala. Esto permite proporcionar sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente sulfato de cefquinoma, en tamaños de partículas proporcionales al material triturado, especialmente micronizado, pero con una estabilidad física mejorada en comparación con el mismo.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, no limitantes, y las figuras adjuntas.

Preparación de partículas de cefquinoma : Ejemplos 1 – 7

Ejemplo 1: Se suspendieron 250,3 g de sulfato de cefquinoma a una temperatura por debajo de 10°C en 740 ml de agua antes de la adición de 150 ml de NaOH al 16,3 %, seguido de 1020 ml de acetona para la precipitación de sulfato de sodio (Na_2SO_4) a -5°C. Después de la filtración y el lavado de la sal con 375 ml de una mezcla de acetona / agua = 1,27 / 1 los líquidos combinados se decoloran por medio de tratamiento con 21 g de carbón vegetal. Después de lavar el carbón vegetal con 150 ml de acetona / agua = 2/1, la mezcla de los líquidos combinados se calienta a 19°C antes de la adición de 388 ml de ácido sulfúrico al 15,1 % en el plazo de 5 minutos. La agitación de la mezcla de reacción se continuó a 19°C – 21°C durante 35 min antes de la adición de 1200 ml de acetona. La suspensión se vertió bajo agitación en 12400 ml de acetona. Después de filtración y lavado dos veces con 2500 ml de acetona el precipitado se secó durante toda la noche a 32°C para dar 225 g del material usado para la preparación formulaciones de oleato de etilo A, B o C. Las muestras de material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplicó durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 15,14 μm , D (90) = 6,25 μm , D (50) = 3,05.

Ejemplo 2 comparable al procedimiento como se describe en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar 1200 ml de agua y 500 g de sulfato de cefquinoma con 350 g de NaOH al 16,3 % y 1325 ml de acetona a 5°C. Tanto la sal como los 15 g de carbón vegetal se lavaron con 300 ml de acetona / agua = 3/1 cada uno, seguido de 215 ml de acetona / agua = 3,3 / 1 para el lavado de carbón vegetal adicional, dando como resultado 3472 g de los líquidos combinados, que se usaron como solución madre. Esta solución madre se dividió en tres porciones iguales, para ser usados en los ejemplos 2-1, 2-2 y 2-3.

Ejemplo 2-1: Una porción de 1158 g de la solución madre se calentó a 18°C. Se añadieron 334 ml de acetona antes de la dosis de 286 g de ácido sulfúrico al 15,1 % en el plazo de 5 minutos. La mezcla de la reacción se agitó y luego se diluyó con 800 ml de acetona bajo agitación continua. Las muestras de material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD: D (100) = 104,71 μm ; D (90) = 36,24 μm ; D (50) = 9,67 μm

Ejemplo 2-2: Se añadieron 95 ml de acetona a otra porción de 1159 g de solución madre y se siguió el procedimiento como se describe en el ejemplo 2-1. Se diluyeron 605 ml de la suspensión con 1800 ml de acetona y el precipitado se separó y se secó a 30°C bajo presión reducida. Las muestras de material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 15,14 μm ; D (90) = 4,86 μm ; D (50) = 2,58 μm .

Ejemplo 2-3: Se añadieron 140 ml de acetona adicionales a otra porción de 1155 g de solución madre en comparación con el volumen como se describe en el ejemplo 2-2 y 117 ml de agua antes de la dosificación de ácido sulfúrico como se describe en el ejemplo 2-1 se realizó a 18°C. 670 ml de la suspensión se trataron con 2000 ml de acetona y el precipitado se separó y se secó a 30°C bajo presión reducida. Las muestras de material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 22,91 µm; D (90) = 6,95 µm; D (50) = 2,98 µm

Ejemplo 3: Se preparó una solución madre de acuerdo con el Ejemplo 2 (3505 g). Esta solución madre se dividió en tres porciones iguales.

Ejemplo 3-1: Comparable con el procedimiento como se describe en el ejemplo 2-1, una porción de 1166 g de la solución madre de 3 se calentó a 29°C antes de seguir el procedimiento descrito en el ejemplo 2-1. Antes de la adición de 800 ml de acetona tal como se describe en el ejemplo 2-1, la suspensión se enfrió a 3°C. A una temperatura de 10°C se añadieron 700 ml de acetona a 266 ml de esta suspensión y el precipitado se separó y se secó. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD: D (100) = 15,14 µm, D (90) = 5,97 µm, D (50) = 2,92 µm.

Ejemplo 3-2: El procedimiento como se describe en el ejemplo 3-1 se siguió con 1170 g de la solución madre 3 y se añadieron 95 ml de acetona antes de la adición del ácido dentro de los 5 minutos. Antes de la separación y secado del precipitado se añadieron 725 ml de acetona a 240 ml de la suspensión. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 13,18 µm; D (90) = 5,55 µm; D (50) = 2,87 µm.

Ejemplo 3-3: El procedimiento como se describe en el ejemplo 3-2 se siguió con una porción de 1169 g de la solución madre 3 y con 139 ml adicionales de acetona y 117 ml de agua añadida antes de la adición del ácido en el plazo de 5 minutos. Antes de que se separara y seicara el precipitado se añadieron 820 ml de acetona a 260 ml de la suspensión. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 13,18 µm, D (90) = 5,78 µm, D (50) = 2,96 µm.

Los ejemplos 4-7 son para demostrar la influencia de la variación de ácido sulfúrico en la PSD.

Ejemplo 4: Con la excepción del tratamiento con carbón vegetal el procedimiento como se describe en el ejemplo 1 se siguió en general para hacer reaccionar 50 g de sulfato de cefquinoma con 32 g de NaOH al 15% y la precipitación subsiguiente de la sal a una temperatura por debajo de 10°C. El sulfato de cefquinoma se precipitó usando 66 ml de ácido sulfúrico al 15% añadido en el plazo de 1 – 2 minutos. Después del procesamiento, se aislaron 45,7 g de material seco. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD: D (100) = 60,26 µm, D (90) = 35,40 µm, D (50) = 18,91 µm.

Ejemplo 5 Con 70 ml de ácido sulfúrico al 15%, añadido en el plazo de 1 – 2 minutos, se aislaron 45,8 g de material seco cuando se siguió el procedimiento como se describe en el ejemplo 4. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD: D (100) = 30,20 µm, D (90) = 14,72 µm, D (50) = 6,56 µm.

Ejemplo 6: Con 75 ml de ácido sulfúrico al 15% añadido en el plazo de 1 – 2 minutos, se aislaron 44,8 g de material seco cuando se siguió el procedimiento como se describe en el ejemplo 4. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

PSD : D (100) = 13,18 µm; D (90) = 6,04 µm; D (50) = 3,05 µm.

Ejemplo 7: Con 84 ml de ácido sulfúrico al 15 % añadido en el plazo de 1 – 2 minutos, se aislaron 45 g de material seco cuando se siguió el procedimiento como se describe en el ejemplo 4. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. El ultrasonido se aplica durante 60 segundos.

5 PSD : D (100) = 15,14 µm, D (90) = 7,05 µm, D (50) = 3,71 µm.

Ejemplo 8: El procedimiento del Ejemplo 6, que incluye el tratamiento con carbón vegetal se aumentó a escala por un factor de 10. Las muestras del material para la distribución del tamaño de partícula (PSD) se tomaron después de la adición del ácido sulfúrico directamente antes de la adición de acetona. La PSD se midió después de 1 minuto y después de 10 minutos sólo en agitación en el equipo de medición.

10 PSD (agitación de 1 minuto): D(100) = 239,9 µm; DE(90) = 66,97 µm; D(50) = 4,78 µm;

PSD (agitación de 10 minutos): D(100) = 11,48 µm; DE(90) = 5,95 µm; D(50) = 3,34 µm;

Con la aplicación de 5 – 6 minutos adicionales de ultrasonido, la PSD es como sigue:

PSD (agitación de 10 minutos + 6 minutos de Ultrasonido): D(100) = 5,01 µm; DE(90) = 1,98 µm; D(50) = 0,15 µm;

Preparación de formulaciones de oleato de etilo

15 Las formulaciones A – C con partículas de sulfato de cefquinoma del Ejemplo 1 se prepararon de la siguiente manera:

Formulación A

Se colocó un vaso de laboratorio de 2 l en un baño de hielo. Para un tamaño de lote calculado de 1200 ml se pesaron 1027 g de oleato de etilo en el vaso de laboratorio y se añadieron 35,7 g de material de sulfato de cefquinoma seco tal como se produce en el ejemplo 1. La suspensión se homogeneizó usando un IKA Ultraturrax Typ 50 básico con agitador de dispersión IKA S50N – G45F durante 120 minutos con una velocidad de agitación de 10000 rpm. La temperatura se mantuvo por debajo de 25°C. Se aislaron 962 g de la suspensión.

Formulación B

Se colocó un vaso de laboratorio de 2 l en un baño de hielo. Para un tamaño de lote calculado de 1200 ml se pesaron 1027 g de oleato de etilo en el vaso de laboratorio y se añadieron 35,7 g de material de sulfato de cefquinoma seco tal como se produce en el ejemplo 1. La suspensión se homogeneizó usando un IKA Ultraturrax Typ 50 básico con agitador de dispersión IKA S50N – G45F durante 165 minutos con una velocidad de agitación de 10000 rpm. Para la desintegración de los aglomerados con ultrasonido se usó un Sonicador Branson 250 con un sonotrodo de ultrasonidos de 6,5 mm en forma de convertidor. La entrada de energía de ultrasonidos se ajustó a ~ 100 Vatios. La temperatura se mantuvo por debajo de 31°C espaciando la sonicación y enfriando la suspensión a ~ 10°C antes de una sonicación adicional. Se aislaron 992 g de la suspensión.

Formulación C

Una suspensión oleato de etilo comparable a la formulación B se preparó mediante la adición de una suspensión de la correspondiente cantidad de material obtenido a partir del ejemplo 1 en una mezcla de acetona y 2 – propanol, que se homogeneizó con 5200 rpm y se sonicó como en la Formulación B durante 35 minutos a la cantidad calculada de oleato de etilo. La mezcla se agitó durante otros 50 minutos. Los líquidos de suspensión con bajo punto de ebullición se eliminaron a 35°C bajo presión reducida hasta conseguir peso constante.

El tamaño de partícula se determinó con un Malvern Master Sizer GMAL 01 con célula de medida Hydro 2000G de acuerdo con el método de Fraunhofer.

40 Tabla 1: Distribución del tamaño de partículas de las Formulaciones A – C y suspensión de sulfato de cefquinoma al 2,5% de la técnica anterior

	D(0,50) µm	D(0,90) µm	D(100) µm
Material no micronizado de la técnica anterior	63,01	114,75	178,25
suspensión de sulfato de cefquinoma al 2,5% de la técnica anterior	5,14	14,89	36,67

Formulación A	5,63	13,60	34,67
Formulación B	2,82	6,16	17,38
Formulación C	3,60	6,70	13,18

Resultados: Todas las formulaciones ensayadas cumplen la distribución del tamaño de partícula beneficioso de $d(50) \leq 7 \mu\text{m}$, $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$, y $d(100) \leq 50 \mu\text{m}$.

Estabilidad física de la formulación A – C

5 La Figura 1 – 4 representa la clarificación cinética de las Formulaciones de A – C y Cobactan al 2,5 % determinada por medio de un dispositivo de barrido óptico macroscópico, TURBISCAN® (suministrado por Formulacion, Francia), en el medio de la célula de medida durante 4 horas.

10 El equipo TURBISCAN® detecta cualquier cambio (por ejemplo, clarificación, sedimentación, etc.) en sistemas dispersos en base a la dispersión de luz múltiple. Se trata de un analizador macroscópico de barrido vertical que consiste en un cabezal de lectura que se mueve a lo largo de una celda cilíndrica de fondo plano, mientras barre la altura de la muestra en su totalidad. La cabeza de lectura en sí consiste en una fuente de luz infrarroja pulsada cercana y dos detectores síncronicos: el detector de transmisión recoge la luz transmitida a través del producto y el detector de retrodispersión recibe la luz retrodispersada por el producto. La cabeza de lectura adquiere datos de transmisión y de retrodispersión cada 40 μm en una altura máxima de 80 mm. El perfil obtenido caracteriza la homogeneidad del producto, la concentración de partículas y el diámetro medio. Los resultados se representan por el porcentaje de luz retrodispersada o transmitida en función de la altura de la muestra (en mm). La adquisición a lo largo del producto se repite a continuación con una frecuencia programable para obtener una superposición de las huellas digitales del producto que caracterizan la estabilidad o inestabilidad del producto, si son idénticos o no.

20 Resultados. No se midió signo alguno de inestabilidad física (ninguna clarificación, ninguna sedimentación en el medio de la célula) en el plazo de 4 horas por Turbiscan ® para las formulaciones A – C de oleato de etilo que se fabricaron con partículas de sulfato de cefquinoma del Ejemplo 1 (véase la figura 1–4).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la producción de partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma por precipitación de la sal de adición de ácido de cefquinoma a partir de una disolución de betaína de cefquinoma, en el que se añade ácido a la solución de betaína, y en el que la adición del ácido se realiza en un solo lote en un exceso molar del 40 % a menos del 100 %.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido mineral.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido mineral es ácido sulfúrico.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en el que el exceso molar es del 70% – 90%.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el exceso molar es del 80% – 85%.
- 10 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ácido se añade a una temperatura de la solución de betaína, de 0°C a 35°C, preferiblemente de 15°C a 21°C.
7. Las partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente las partículas de sulfato de cefquinoma, que se pueden obtener por medio de un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 15 8. Las partículas de una sal de adición de ácido de cefquinoma de acuerdo con la reivindicación 7, preferiblemente de sulfato de cefquinoma, que consisten esencialmente en partículas cristalinas primarias de las cuales más del 75 % tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 0,08 µm a 0,275 µm.
9. Una sal cefquinoma cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, en la que las partículas primarias forman aglomerados de tamaño de partículas aglomeradas que varían desde 1 µm a 500 µm, preferiblemente de 5 µm a 100 µm.
- 20 10. Una formulación farmacéutica que comprende partículas de sal de adición de ácido de cefquinoma, preferiblemente partículas de sulfato de cefquinoma, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 11. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la formulación comprende una suspensión de las partículas de cefquinoma en un medio oleoso, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en oleato de etilo, y triglicéridos de cadena media.
12. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en animales tales como cerdos, ganado vacuno, caballos, cabras, ovejas, gatos, perros, aves de corral y peces.

Figura 1: Sedimentación (Turbiscan 4 horas). Formulación A

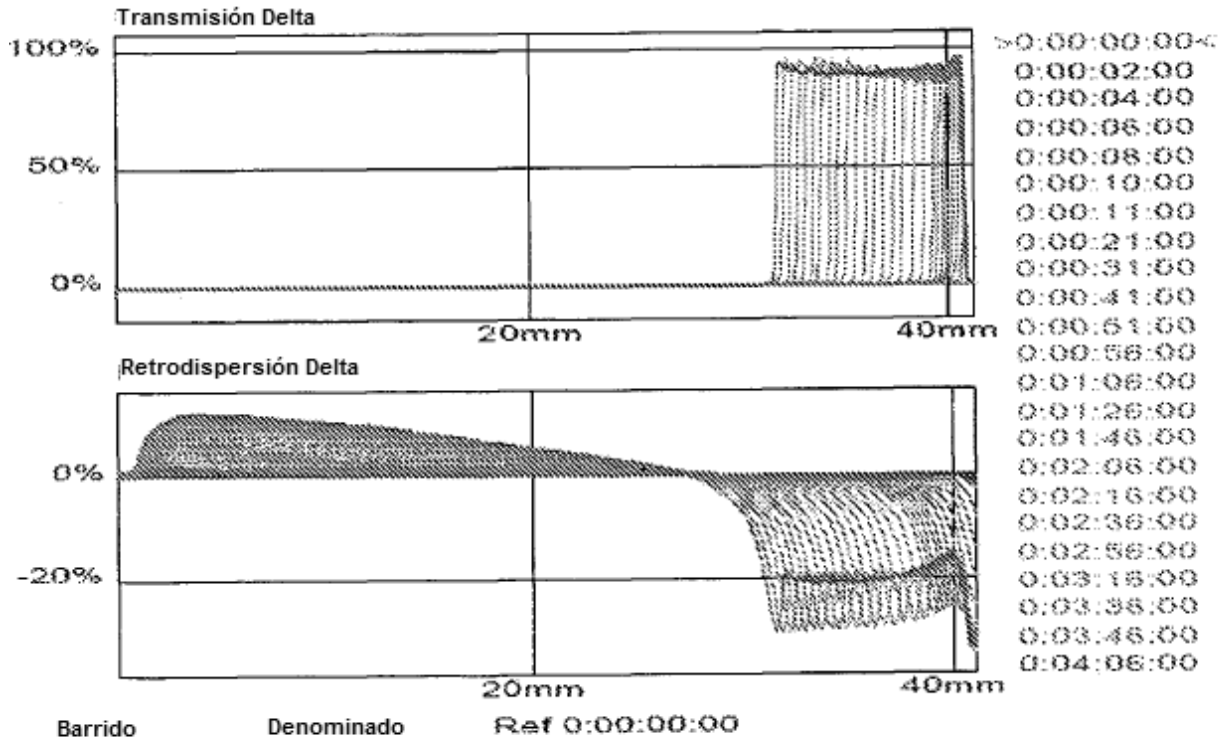


Figura 2: Sedimentación (Turbiscan 4 horas). Formulación B

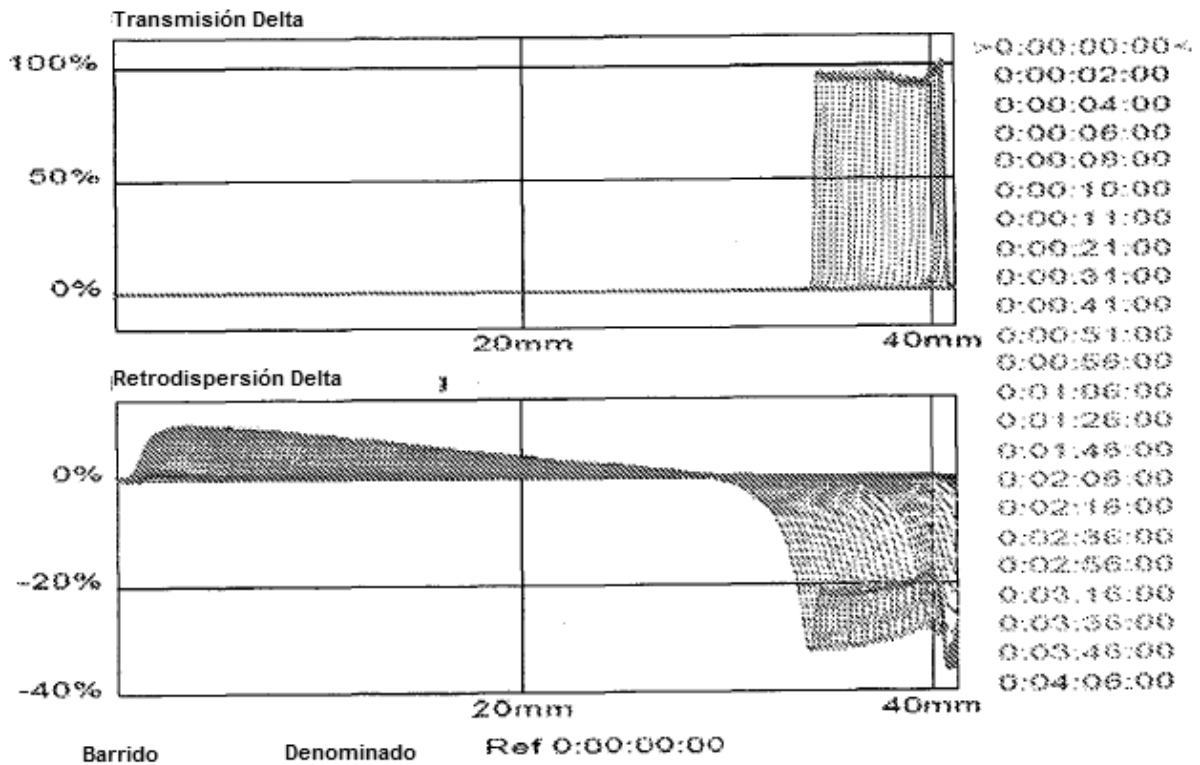


Figura 3: Sedimentación (Turbiscan 4 horas). Formulación C

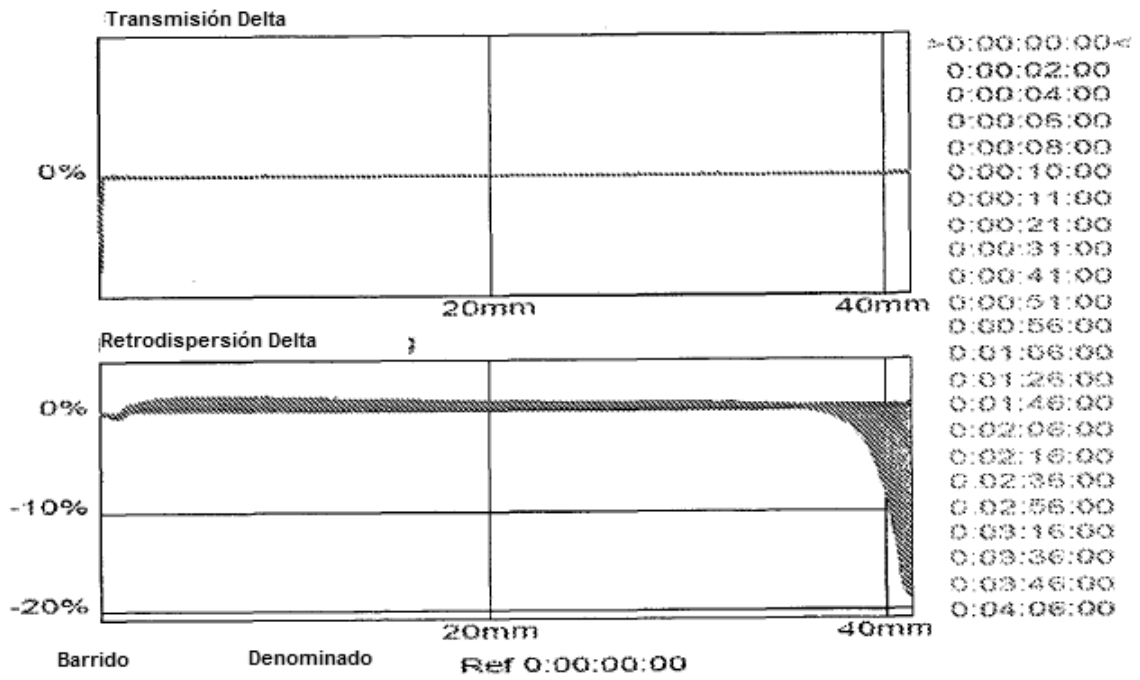


Figura 4: Sedimentación (Turbiscan 4 horas). Suspensión de sulfato de cefquinoma al 2,5% de la técnica anterior

