

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 633**

51 Int. Cl.:

**C07D 501/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2007** E 14164211 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** EP 2754663

54 Título: **Proceso para la cristalización de cefadroxilo monohidrato**

30 Prioridad:

**19.05.2006 EP 06114240**

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

**21.04.2017**

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS  
NETHERLANDS B.V. (100.0%)  
Alexander Fleminglaan 1  
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

**LENHARDT, CARLOS ENRIQUE;  
MOODY, HAROLD, MONRO y  
DOOREN VAN, THEODORUS JOHANNES  
GODFRIED MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 609 633 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

Proceso para la cristalización de cefadroxilo monohidrato

5 La presente invención se refiere a un proceso para la cristalización de cefadroxilo y cefadroxilo en forma cristalina.

En el contexto de la presente invención, el cefadroxilo corresponde únicamente a la forma monohidrato (cefadroxilo monohidrato, RN = 66592-87-8).

10 El cefadroxilo es el nombre para el compuesto químico ácido 7-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-acetamido]desacetoxicefalosporánico. Un proceso para la cristalización de un compuesto de  $\beta$ -lactama, tal como cefadroxilo, se conoce, por ejemplo, a partir del documento WO 99/24441. El documento WO 99/24441 describe un proceso para la cristalización de un compuesto de  $\beta$ -lactama, donde una solución de dicho compuesto de  $\beta$ -lactama y un agente de titulación correspondiente se añaden simultáneamente a un recipiente de cristalización para formar una mezcla de cristalización. En el proceso descrito en el documento WO 99/55710, un compuesto cristalino de  $\beta$ -lactama, por ejemplo, cefadroxilo se prepara a partir de una solución de ácido nítrico por la adición de una solución alcalina a la solución de ácido nítrico.

20 Se descubrió que la cristalización de cefadroxilo por un proceso de cristalización conocido en la técnica provocaba aglomerados de cefadroxilo con una distribución de tamaños grandes de partícula, mucho color y baja estabilidad del color. El objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para la cristalización de cefadroxilo, que produzca cefadroxilo cristalino con una distribución de tamaños pequeños de partícula, poco color y una alta estabilidad del color. El objetivo se consigue de acuerdo con la invención por un proceso para la preparación de cefadroxilo en forma cristalina, que comprende:

25 a) llevar una solución acuosa de cefadroxilo a un pH entre 7 a 9 con un agente adecuado de titulación; y  
b) disminuir el pH hasta un valor entre 5 y 6,5 para obtener una suspensión de cefadroxilo en forma cristalina.

30 Se descubrió que, manteniendo el pH de la solución acuosa al valor deseado en la etapa a), se prevenía una explosión de cristales de cefadroxilo que producía cristales de cefadroxilo con una distribución de tamaños pequeños de partícula, poco color y una alta estabilidad del color.

35 Como se usa en este documento, el cefadroxilo en forma cristalina con una distribución de tamaños pequeños de partícula (psd) se define como una psd entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ . La psd del cefadroxilo en forma cristalina es preferiblemente entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente entre 30 y 50  $\mu\text{m}$ .

40 Como se usa en este documento, el cefadroxilo en forma cristalina con poco color significa que los cristales de cefadroxilo tienen un valor de CIE b preferiblemente por debajo de 6, preferiblemente por debajo de 5,5, más preferiblemente por debajo de 5, más preferiblemente por debajo de 4,5, más preferiblemente por debajo de 4, más preferiblemente por debajo de 3 y habitualmente por encima de 1.

45 Alta estabilidad del color significa que los cristales de cefadroxilo tienen un valor de CIE b por debajo de 12, más preferiblemente por debajo de 11, más preferiblemente por debajo de 10, más preferiblemente por debajo de 9, más preferiblemente por debajo de 8, más preferiblemente por debajo de 7, más preferiblemente por debajo de 6, más preferiblemente por debajo de 5 y habitualmente por encima de 1, preferiblemente cuando se almacenan a una temperatura de 25°C durante al menos 1 mes, más preferiblemente durante al menos 2 meses, más preferiblemente durante al menos 3 meses, más preferiblemente durante al menos 4 meses, más preferiblemente durante al menos 5 meses, más preferiblemente durante al menos 6 meses, más preferiblemente durante al menos 7 meses, más preferiblemente durante al menos 8 meses, más preferiblemente durante al menos 9 meses, más preferiblemente durante al menos 10 meses, más preferiblemente durante al menos 11 meses, más preferiblemente durante al menos 12 meses.

55 La solución acuosa de cefadroxilo usada en la etapa a) del proceso de la presente invención puede ser alcalina, por ejemplo, que tiene un pH entre 8 y 9,5, por ejemplo, entre 8,5 y 9, por ejemplo, entre 8,6 y 8,9. Como alternativa, la solución acuosa de cefadroxilo puede ser ácida, por ejemplo, que tiene un pH entre 1 y 4, por ejemplo, entre 1,5 y 3, por ejemplo, entre 1,5 y 2,5.

60 El pH en la etapa a) en el proceso de acuerdo con la presente invención se lleva preferiblemente hasta un pH entre 7 y 9, preferiblemente entre 7,1 y 8,9, preferiblemente entre 7,2 y 8,8, preferiblemente entre 7,3 y 8,7, más preferiblemente entre 7,4 y 8,6, más preferiblemente entre 7,5 y 8,5, más preferiblemente entre 7,6 y 8,4, más preferiblemente entre 7,7 y 8,3, más preferiblemente entre 7,8 y 8,2, más preferiblemente entre 7,9 y 8,1. Un agente adecuado de titulación para llevar el pH en la etapa a) hasta un pH entre 7 y 9 puede ser cualquier agente ácido adecuado de titulación, tal como ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Un agente adecuado de titulación es preferiblemente ácido fórmico. Como alternativa, un agente adecuado de titulación para llevar el pH a un valor entre 7 y 9 puede ser cualquier agente alcalino adecuado de titulación, tal como

- 5 hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio o una amina, por ejemplo, una monoamina, tal como butilamina terciaria, octilamina terciaria, benzhidrilamina o una diamina, por ejemplo, N,N'-diisopropiletildiamina, N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminoetano o bis(2-(dimetilamino)etil)éter. Los expertos en la materia comprenderán que, dependiendo del pH de la solución acuosa de cefadroxilo usada en etapa a) del proceso de la presente invención, puede necesitarse un agente ácido o alcalino de titulación para llevar al valor deseado de pH.
- 10 Cuando se añade la solución acuosa de cefadroxilo al recipiente de cristalización, el recipiente de cristalización puede comprender una pequeña cantidad de agua. La cristalización también puede comprender una pequeña cantidad de cefadroxilo en forma cristalina, que sirve como semilla para el cefadroxilo en la solución acuosa.
- 15 El pH en la etapa b) en el proceso de acuerdo con la presente invención se disminuye preferiblemente hasta un valor de pH entre 5,2 y 6,4, preferiblemente entre 5,4 y 6,3, preferiblemente entre 5,6 y 6,2, más preferiblemente entre 5,8 y 6,1.
- 20 Durante la etapa b), el pH puede disminuirse usando cualquier agente adecuado de titulación, por ejemplo, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Preferiblemente, se usa para disminuir el pH en la etapa b).
- 25 La disminución del pH en la etapa b) del proceso de acuerdo con la presente invención puede realizarse dentro de cualquier periodo adecuado de tiempo. Preferiblemente, la disminución del pH en la etapa b) puede suceder dentro de un periodo de tiempo entre 5 min y 4 horas, preferiblemente entre 10 min y 3 horas, preferiblemente entre 15 min y 2 horas, preferiblemente entre 20 min y 60 min.
- 30 La solución acuosa de cefadroxilo en la etapa a) en el proceso de acuerdo con la presente invención puede obtenerse de cualquier proceso adecuado de acilación química o enzimática para la síntesis de cefadroxilo. Un proceso de acilación química para la síntesis de cefadroxilo es describe, por ejemplo, en el documento EP 295333. Preferiblemente, la solución acuosa de cefadroxilo se obtiene de un proceso enzimático para la síntesis de cefadroxilo, donde el ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA) se acila con una D-p-hidroxifenilglicina (HPG) en forma activada en presencia de una acilasa adecuada en forma libre o inmovilizada. La HPG en forma activada puede ser, por ejemplo, una amida o un éster de HPG, por ejemplo, éster metílico. Los procesos para la síntesis enzimática de cefadroxilo se describen en los documentos EP 865443B1, EP 771357B1, EP 537255 y WO 99/20786, que se incorporan en este documento por referencia. El documento WO 97/22610 describe la recuperación de 7-ADCA de las aguas madre obtenidas después de la cristalización del antibiótico.
- 35 La adición de la solución acuosa de cefadroxilo a un recipiente de cristalización en la etapa a) del proceso de acuerdo con la invención puede realizarse durante cualquier periodo adecuado de tiempo, dependiendo, por ejemplo, del volumen total de solución acuosa a añadir. Un periodo adecuado de tiempo puede variar entre 5 min y 4 horas, por ejemplo, entre 10 min y 3 horas, por ejemplo, entre 15 min y 2 horas, por ejemplo, entre 20 min y 1,5 horas.
- 40 La adición de la solución acuosa de cefadroxilo a un recipiente de cristalización en la etapa a) y la disminución del pH en la etapa b) en el proceso de acuerdo con la presente invención puede realizarse a cualquier temperatura adecuada. Preferiblemente, la temperatura en la etapa a) se realiza a una temperatura entre 5 y 25°C, más preferiblemente entre 10 y 20°C. Preferiblemente, la temperatura en la etapa b) se realiza a una temperatura entre 5 y 25°C, más preferiblemente entre 10 y 20°C. En el proceso de acuerdo con la presente invención, los cristales de cefadroxilo puede formarse a partir de la solución acuosa durante cada etapa. Dependiendo de, por ejemplo, la temperatura y el valor de pH, la cantidad de cefadroxilo en forma cristalina preparado puede ser mayor o menor durante cualquiera de estas etapas a) o b). Habitualmente, se prepara una cantidad grande de cefadroxilo en forma cristalina a partir de la solución acuosa durante la etapa b).
- 45 La suspensión de cefadroxilo en forma cristalina obtenida en la etapa b) en el proceso de acuerdo con la invención puede agitarse durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, durante 10 a 120 min, preferiblemente durante 15 a 90 min, preferiblemente durante 20 a 60 min, preferiblemente durante 25 a 50 min. Se descubrió que la agitación de la suspensión de cefadroxilo en forma cristalina producía un rendimiento aumentado del cefadroxilo en forma cristalina. El cefadroxilo en forma cristalina puede aislarse de la suspensión por cualquier método adecuado conocido en la técnica. El cefadroxilo en forma cristalina puede aislarse, por ejemplo, de la suspensión por filtración o centrifugación. Habitualmente, los cristales de cefadroxilo se lavan con agua para retirar las impurezas.
- 50 El aislamiento de los cristales de cefadroxilo puede comprender adicionalmente secar los cristales a una temperatura de, por ejemplo, entre 40 y 50°C. Preferiblemente, los cristales de  $\beta$ -lactama se lavan con acetona para retirar una cantidad grande de agua, antes del secado.
- 55 La presente invención también se refiere a cefadroxilo en forma cristalina, que se puede obtener por el proceso de acuerdo con la presente invención. Se descubrió sorprendentemente que el cefadroxilo en forma cristalina que se puede obtener por el proceso de acuerdo con la presente invención tiene un valor de CIE b por debajo de 6, preferiblemente por debajo de 5,5, más preferiblemente por debajo de 5, más preferiblemente por debajo de 4,5,
- 60
- 65

más preferiblemente por debajo de 4, más preferiblemente por debajo de 3 y habitualmente por encima de 1.

Se descubrió sorprendentemente que los cristales de cefadroxilo eran muy estables en el ensayo de estabilidad del color. Se descubrió que los cristales de cefadroxilo que se pueden obtener por el proceso de acuerdo con la presente invención tienen un valor de CIE b por debajo de 12, más preferiblemente por debajo de 11, más preferiblemente por debajo de 10, más preferiblemente por debajo de 9, más preferiblemente por debajo de 8, más preferiblemente por debajo de 7, más preferiblemente por debajo de 6, más preferiblemente por debajo de 5 y habitualmente por encima de 1, preferiblemente cuando se almacenan a una temperatura de 25°C durante al menos 1 mes, más preferiblemente durante al menos 2 meses, más preferiblemente durante al menos 3 meses, más preferiblemente durante al menos 4 meses, más preferiblemente durante al menos 5 meses, más preferiblemente durante al menos 6 meses, más preferiblemente durante al menos 7 meses, más preferiblemente durante al menos 8 meses, más preferiblemente durante al menos 9 meses, más preferiblemente durante al menos 10 meses, más preferiblemente durante al menos 11 meses, más preferiblemente durante al menos 12 meses.

Además, el cefadroxilo en forma cristalina de acuerdo con la presente invención tiene una distribución de tamaños de partícula por debajo de 150  $\mu\text{m}$ , preferiblemente por debajo de 100  $\mu\text{m}$  y preferiblemente por encima de 10  $\mu\text{m}$ . La psd del cefadroxilo en forma cristalina es preferiblemente entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente entre 30 y 50  $\mu\text{m}$ .

El cefadroxilo en forma cristalina de acuerdo con la presente invención preferiblemente es cefadroxilo monohidrato.

## **Materiales y métodos**

### **Determinación del valor de CIE b**

CIE es una abreviatura para el título francés de la Comisión Internacional sobre Iluminación: "Commission Internationale de l'Eclairage". El CIE b es una medida para determinar el color de cristales, que es una tecnología conocida para los expertos en la materia. Se da una visión general de los fundamentos del sistema de colorimetría del CIE en Ohno, Y., Paper for IS&T NIO16 Conference, Vancouver, Canadá, oct. 16-20, 2000, pág. 1-5.

El valor de CIE b se determinó usando un aparato X-Rite® 918 (X-Rite Incorporated, 4300 44th St. SE, Grand Rapids, MI 49512 EE. UU. - www.xrite.com). Una muestra de 2 g de cristales de cefadroxilo se puso en el lugar apropiado del aparato y se leyó el valor de CIE b. Se calculó el promedio de dos lecturas diferentes.

## **Ejemplos**

### **Preparación de una solución de cefadroxilo**

El cefadroxilo se obtuvo por un proceso enzimático para la síntesis de cefadroxilo, donde el ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA) se aciló con éster metílico de D-p-hidroxifenilglicina en presencia de acilasa Pen G inmovilizada como se describe en el documento WO 99/20786.

Se recogió una muestra de 500 g de aguas madre y lavados acuosos del reactor enzimático al final de la etapa de condensación. La muestra contenía un 16,34% (p/p) de cefadroxilo disuelto. El pH era de 8,7-8,8.

### **Experimento de referencia A: cristalización de una etapa**

Se dosificó una muestra de 500 g de la solución de cefadroxilo preparada como se ha descrito anteriormente en un reactor de cristalización en 25 a 70 minutos. El reactor de cristalización contenía una pequeña cantidad de agua para permitir la agitación. El pH se mantuvo a un valor entre 7,10 y 7,30 con ácido fórmico a una temperatura entre 7 a 10°C. La suspensión de cefadroxilo se agitó durante 30 min. La suspensión de cefadroxilo se centrifugó y se secó. El color de los aglomerados de cefadroxilo a  $t = 0$  se determinó como se describe a continuación. El valor de CIE b fue de 6,2.

### **Ejemplo 1**

#### **Cristalización de dos etapas de cefadroxilo**

##### **Etapa a)**

Se cargaron 5 g de cefadroxilo monohidrato (usado como semilla) y 60 ml de agua fresca (pH = 5,50-5,70) en un recipiente de cristalización y la temperatura se ajustó a 15°C. Se dosificó una muestra de 500 g de la solución de cefadroxilo preparada como se ha descrito anteriormente en el recipiente de cristalización en 45 minutos. El pH se mantuvo a 7,9 por titulación con 6,9 ml de ácido fórmico (85% v/v).

Etapa b)

Se añadieron 2,5 ml de ácido fórmico a la suspensión obtenida en la etapa (a) de tal manera que el pH disminuyera hasta 6,0 en 30 minutos. La suspensión de cefadroxilo así obtenida se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 50 ml de agua seguida de 34 ml de acetona. Después del secado, se obtuvieron 76,4 g de cefadroxilo (84,0 p/p% de rendimiento).

El valor de CIE b de los cristales de cefadroxilo fue de 4,68.

10 **Ejemplo 2****Cristalización de dos etapas de cefadroxilo**Etapa a)

Se añadieron 33 ml de una muestra de 500 g de la solución de cefadroxilo preparada como se ha descrito anteriormente y 27 ml de agua fresca a un reactor de cristalización. La temperatura se ajustó a 15°C. Posteriormente, la parte restante de la muestra de 500 g de solución de cefadroxilo se dosificó en el reactor de cristalización en 35 minutos. El pH se mantuvo a 7,9 por titulación con 4,5 ml de ácido fórmico (85% v/v).

Etapa b)

Se añadieron 8,4 ml de ácido fórmico (85% v/v) a la solución de cefadroxilo obtenida en la etapa (a) de tal manera que el pH disminuyera hasta 6,0 en 30 minutos. La suspensión de cefadroxilo obtenida se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 50 ml de agua seguida de 34 ml de acetona. Después del secado, se obtuvieron 72,8 g de cefadroxilo (84,7% (p/p) de rendimiento). El valor de CIE b de los cristales de cefadroxilo fue de 4,52.

30 **Ejemplo 3****Ensayo de estabilidad del color****3.1 Condiciones de estrés: almacenamiento a 40°C**

Los cristales de cefadroxilo (CDX) obtenidos por el proceso de cristalización de una etapa del experimento de referencia A y el proceso de cristalización de dos etapas de acuerdo con la presente invención se almacenaron a una temperatura de 40°C. Los valores de CIE b de los diferentes cristales de cefadroxilo se determinaron en diferentes intervalos de tiempo como se indica en la Tabla 1. Se obtuvieron CDX (1)-(3) de 3 procesos diferentes de cristalización.

40 **Tabla 1**

Semanas	CIE b de cristales de CDX obtenidos por el proceso de cristalización de una etapa	CIE b de cristales de CDX obtenidos por el proceso de cristalización de dos etapas		
		CDX (1)	CDX (2)	CDX (3)
0	6,2	4,8	4,4	3,1
2	10,0	-	4,8	3,0
4	13,2	6,6	5,1	4,6
6	15,6	-	-	-
8	17,0	9,1	-	-
12	14,2	10,4	-	-
14	18,2	-	-	-
18	18,6	-	-	-
20	19,1	12,4	-	-
24	20,0	12,9	-	-

-: no determinado

**3.2 Almacenamiento a 25°C**

Los cristales de cefadroxilo obtenidos con el proceso de cristalización de una etapa del experimento de referencia A y un proceso de cristalización de dos etapas de acuerdo con la presente invención se almacenaron a 25°C. El valor de CIE b se determinó en diferentes intervalos de tiempo como se indica en la Tabla 2.

50

**Tabla 2.** Comparación de la estabilidad del color a 25°C

Meses	CIE b proceso de cristalización de una etapa	CIE b proceso de cristalización de dos etapas
0	6,2	4,8
3	14,0	5,8
6	14,7	6,0
9	15,1	6,3
12	15,5	-
18	17,7	-

-: no determinado

5 Los resultados de la Tabla 1 y 2 muestran que los valores de CIE b de los cristales de cefadroxilo obtenidos con el proceso de cristalización de dos etapas de acuerdo con la presente invención permanecieron inferiores a los valores de CIE b de cristales de cefadroxilo obtenidos con el proceso de cristalización de una etapa, cuando los cristales de cefadroxilo se almacenaron a 25°C y 40°C. Por lo tanto, la estabilidad del color de los cristales de cefadroxilo preparados con el proceso de acuerdo con la presente invención fue mayor que la de los preparados con el proceso de cristalización de una etapa del experimento de referencia A.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para la preparación de cefadroxilo monohidrato en forma cristalina, que comprende
- 5 a) llevar una solución acuosa de cefadroxilo a un pH entre 7 a 9 con un agente adecuado de titulación; y  
b) disminuir el pH hasta un valor entre 5 y 6,5 para obtener una suspensión de cefadroxilo monohidrato en forma cristalina.
- 10 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa a) y la etapa b) se realizan a una temperatura entre 5 y 25°C.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la disminución del pH en la etapa b) se realiza dentro de un periodo de tiempo entre 20 a 60 min.
- 15 4. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la suspensión del cefadroxilo monohidrato en forma cristalina en agua obtenida en la etapa b) se agita durante 10 a 120 min.
5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el cefadroxilo monohidrato en forma cristalina se aísla de la suspensión obtenida en la etapa b).