



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 122**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/545 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05718419 .4**

86 Fecha de presentación : **11.04.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1740214**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Procedimiento de estabilización de sal sódica de cefovecina desordenada.**

30 Prioridad: **22.04.2004 US 564372 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Pfizer Products Incorporated**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US
University of Connecticut

72 Inventor/es: **Pikal, Michael J.;**
Reddy, Renuka Devi;
Shalaev, Evgenyi Yur'evich y
Ziegler, Carl Bernard

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 estabilización de sal sódica de cefovecina desordenada.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de estabilización de composiciones farmacéuticas. De forma particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la estabilidad de composiciones farmacéuticas que contienen sal sódica de cefovecina que está en un estado amorfo u otro desordenado.

10 **Antecedentes de la invención**

Es de interés fundamental para los científicos farmacéuticos una comprensión de los procesos físicos y químicos que pueden llevar a cambios indeseados en sistemas de estado amorfo y otros desordenados durante almacenamiento prolongado. Tales cambios pueden incluir modificaciones químicas y transformaciones de fase que pueden afectar a distintas propiedades farmacéuticas tales como estabilidad y biodisponibilidad del fármaco.

El secado por congelación o liofilización es un procedimiento bien conocido usado para estabilizar las sustancias farmacológicas. El secado por congelación se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. El secado por congelación consiste de forma típica en tres fases: 1) concentración del producto por congelación (eliminación de agua líquida); 2) sublimación del hielo así formado; y 3) eliminación del producto de agua no congelada residual por difusión/desorción/evaporación. En función de su composición química y condiciones de secado por congelación, el producto seco puede estar desordenado o ser amorfo total o parcialmente. El documento WO 03053522 describe sal sódica de cefovecina, sus usos terapéuticos, y composiciones convencionales que la contienen.

El documento WO 99/30688 describe un procedimiento de liofilización de una solución. El procedimiento comprende las etapas de congelación de la solución hasta una temperatura de o inferior a la menor temperatura eutéctica o su temperatura de transición vítrea, y en una primera fase de secado, eliminación de al menos una parte del disolvente por sublimación. La solución contiene un excipiente acelerante para mejorar la velocidad de sublimación del disolvente.

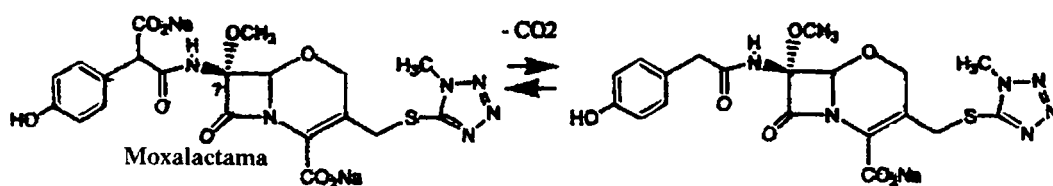
Si bien el secado por congelación ha llegado a ser un procedimiento convencional usado para la estabilización de muchas sustancias farmacológicas en estado sólido, muchos materiales secados por congelación sufren degradación química durante el almacenamiento. Por ello se han sucedido las investigaciones para encontrar modos de estabilizar composiciones farmacéuticas. La bibliografía describe el recocido como un modo de estabilizar materiales amorfos.

En un estudio realizado por S. V. Vasenkov y col., "The influence of deep traps for gas molecules on oxygen transport in the glass of 2-methylpentanol-2", Chem. Phys. 195 (1995) 305-311, se describió el efecto del recocido ligeramente por encima de T_g en oxidación de radicales libres en 2-metilpentanol-2. Se preparó la muestra vítrea mediante "congelación" del líquido 2-metilpentanol-2 en nitrógeno líquido seguido de irradiación gamma. Como se muestra en la figura 3 del documento, el recocido a 166 K, ligeramente por encima de la T_g = 163 K, aumentó la velocidad de oxidación lo que podría indicar mayor inestabilidad. En un estudio adicional, B.V. Bol'shakov y col., describen el efecto del recocido térmico en la oxidación de los radicales terc-butilo en butanol, "Formation of deep gas traps in glassy n-butanol", Phys. Chem. Chem. Phys. 2000, 2, 4793-4795. Las muestras vítreas se prepararon por "congelación" de una solución que contenía difenilamina y cloruro de terc-butilo en n-butanol en nitrógeno líquido seguido de radiación UV. Se llevó a cabo el recocido térmico a temperaturas por encima de la T_g de la matriz, n-butanol.

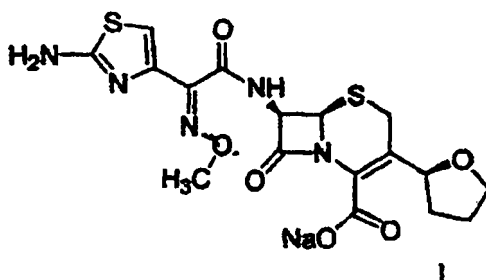
S. Azarmi y col., en "Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and FL matrices", int. J. Pharm. 246 (2002) 171-177, describen cómo se usó el tratamiento térmico por encima de la T_g para reducir una velocidad de disolución de indometacina embebida en una matriz polimérica amorfa. En este caso, la velocidad de disolución se midió como una función del tiempo y temperatura del tratamiento térmico; no se determinó la estabilidad química: el principio activo, indometacina, cristalizada durante el tratamiento térmico.

El documento U.S. 6.284.282 describe un procedimiento de preparación de composiciones secadas por congelación con pulverización para administración por vía pulmonar. Se prepararon las composiciones mediante atomización de formulaciones líquidas que contienen proteínas. Se sometieron las soluciones congeladas acuosas de proteínas para recocer a temperaturas por debajo del ambiente para aumentar la velocidad de sublimación subsiguiente.

M.J. Pikal en Peptide and Proteine Delivery, segunda edición, V.H. Less, Marcel Dekker, describe moxalactama antibacteriana liofilizada (sal disódica), mediante recocido a 60°C (no se especificó el tiempo de recocido). Se calentó la moxalactama amorfa a 60°C durante la última fase de un procedimiento de secado por congelación (liofilización). La estabilidad de las muestras recocidas y de control (no recocidas) se midió durante un estudio de estabilidad a 25 y 40°C mediante medida de la velocidad de descarboxilación de moxalactama (no se especificó la duración del estudio de estabilidad). La velocidad de descarboxilación era inferior (es decir, la estabilidad es mayor) en la muestra recocida que en el control.

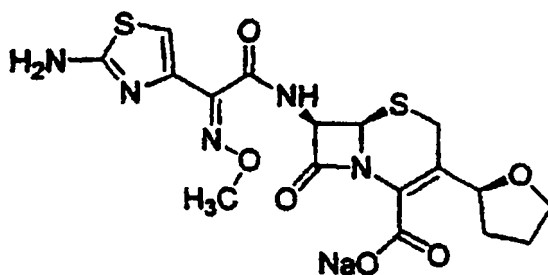


10 La bibliografía no muestra cómo determinar las condiciones de recocido óptimas (es decir, selección de los valores óptimos de temperatura y tiempo). La única recomendación específica en la bibliografía es que el recocido debería llevarse a cabo bastante por debajo de la temperatura de transición vítrea, T_g, del material amorfo. Además se observa que en el recocido ejemplo de la bibliografía se estabilizó la moxalactama amorfa frente a la ruta de descomposición por descarboxilación. La descarboxilación de la cadena lateral 7-N-acilo de moxalactama es una ruta de degradación conocida y ha sido descrita por Bym en *Pharmaceutical Research* (1987), 4(2), 137-41.



Resumen de la invención

30 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de estabilización de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



45 en el que el compuesto de fórmula I está en un estado amorfo u otro desordenado y de forma opcional uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

- 50 a) secado por congelación de la composición hasta que la composición tenga un contenido en disolvente residual que sea inferior a aproximadamente 5% en peso, basado en el peso de la composición;
- b) calentamiento de la composición hasta una temperatura que varía de aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C;
- 55 c) mantenimiento de la composición a la temperatura que se calentó la composición en la etapa (b) durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente un segundo a aproximadamente 14 días; y
- d) enfriamiento de la composición hasta una temperatura que esté por debajo de la temperatura que se calentó la composición en la etapa (b).

60 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona que el disolvente de la etapa (a) sea agua y el contenido residual de agua sea inferior a 2% en peso.

65 En un aspecto adicional, la temperatura de calentamiento de la etapa (b) está en un intervalo de aproximadamente 55°C a aproximadamente 80°C.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la temperatura de la etapa (c) se mantiene durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 40 horas.

En otro aspecto, el disolvente de la etapa (a) es agua y el contenido residual del agua es inferior a 1% en peso.

Aún de acuerdo con otro aspecto, la temperatura de calentamiento de la etapa (b) está en un intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 75°C.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona que la temperatura de la etapa (c) se mantiene durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 10 horas.

De acuerdo con un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo constituido por un tampón, un conservante, un agente de carga, y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende además tampón citrato, metilparabeno y propilparabeno.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica de la estabilidad durante el almacenamiento de dos muestras tratadas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, y una muestra no tratada.

La figura 2 es una representación gráfica de las constantes de velocidad de degradación de sal sódica de cefovecina como una función del tiempo de recocido.

Definiciones

En la memoria descriptiva y reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se define que tienen los siguientes significados:

Las formas singulares “un” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrita subsiguientemente puede o no puede ocurrir.

“Estabilizar” tal como se usa en esta invención puede significar (i) que el material tiene una vida útil de almacenamiento más prolongada, (ii) que el material se puede almacenar a una temperatura superior para el mismo periodo de tiempo como material “no estabilizado”, o (iii) que el material experimenta un nivel inferior de degradación química o cambio físico en comparación con material “no estabilizado”.

“Material tratado” se refiere al principio farmacéutico activo que puede incluir de forma opcional excipientes farmacéuticamente aceptables que se han tratado o recocido térmicamente.

“Excipientes” tal como se usa en esta invención se refiere a ingredientes auxiliares, como se conocen en la técnica, tales como tampones, agentes de carga, diluyentes, co-disolventes, disolventes, conservantes, reguladores de tonicidad, cuya presencia puede ayudar a proporcionar un producto de secado por congelación rápidamente soluble o alargar el tiempo de almacenamiento de la formulación o satisfacer requisitos regulatorios especiales.

El material farmacéutico comprende el fármaco activo y puede contener también excipientes y disolventes que queden de la producción. El disolvente puede ser un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o un disolvente acuoso/orgánico mixto. Ejemplos de posibles disolventes y co-disolventes son agua y etanol. Ejemplos de conservantes son metil-parabeno y propilparabeno. Tampones típicos incluyen fosfato, acetato, citrato, carbonato y glicina.

El agente de carga soluble en agua adecuado para uso en la presente invención puede ser cualquiera de los materiales sólidos inertes farmacéuticamente aceptables usados de forma típica para liofilización. Tales agentes de carga incluyen, por ejemplo, azúcares tales como glucosa, maltosa, sacarosa y lactosa; alcoholes polivalentes tales como sorbitol y manitol; aminoácidos tales como glicina; polímeros tales como polinivinilpirrolidona; polisacáridos tales como dextrano; ciertas sales inorgánicas tales como fosfatos de sodio o potasio, o cloruro de sodio.

La relación del peso del agente de carga al peso del compuesto de fórmula I usado en las composiciones de la presente invención debería estar en general dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, dependiendo del agente de carga usado. En una realización preferida los compuestos polihidroxílicos son el agente de carga de elección.

Sólidos o vidrios amorfos son cuasi-sólidos de gran energía a los que les falta la ordenación a gran distancia de las formas cristalinas correspondientes.

Los materiales amorfos son normalmente químicamente menos estables que los materiales cristalinos. La estabilidad química de materiales amorfos se puede mejorar mediante los procedimientos de esta invención.

“Otro estado alterado” se refiere a materiales parcialmente cristalinos y mesofases cristalinas con, por ejemplo, orden transnacional en una o dos dimensiones (cristales líquidos), o desordenación orientacional (cristales desordenados orientacionalmente), o con desordenación conformacional (cristales desordenados conformacionalmente).

Tal como se usa en esta invención, el término “amorfo” incluye aquellos materiales que pueden estar presentes en algún “otro estado desordenado”.

La “temperatura de transición vítrea” es representada con el símbolo T_g y es la temperatura a la que un material amorfo o desordenado cambia de un estado vítreo quebradizo a un estado plástico.

En general, T_g es determinada usando calorimetría de barrido diferencial (DSC) y se toma convencionalmente como la temperatura a la que tiene lugar el comienzo del cambio de la capacidad calorífica (C_p) de la composición tras el barrido por la transición. En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, las T_g se determinan por este procedimiento, T_g depende de la composición y extensión del recocido.

“Tratamiento térmico” o “recocido” se refiere a calentamiento de una composición farmacéutica a una temperatura especificada, manteniendo la temperatura para un periodo de tiempo fijo, y luego enfriamiento de la composición.

“Disolvente residual” se refiere al disolvente líquido que queda antes de las etapas de procesamiento, tal como etapas de secado previas.

“Composiciones farmacéuticas” se refiere a composiciones que incluyen al menos un agente farmacéutico activo y pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los términos “composiciones farmacéuticas”, “material farmacéutico” y “formulación farmacéutica” se usan de forma intercambiable en la presente memoria descriptiva.

Las formulaciones del compuesto de fórmula I se pueden aislar por secado, preferiblemente por liofilización como se conoce en la técnica. Normalmente las formulaciones lipófilas son producidas con liofilización en ampolla, liofilización vial, liofilización en bandejas, o procedimientos convencionales de este tipo por enfriamiento de las formulaciones a temperatura bajo cero hasta congelación. El material congelado se seca luego a vacío por sublimación del componente agua originalmente contenido en la solución como un disolvente, dejando así una torta liofilizada sólida. Por tanto, por ejemplo, los excipientes descritos anteriormente y el compuesto de fórmula I son disueltos sucesivamente con agitación en una cantidad adecuada de agua para inyecciones. Además se añade agua para alcanzar el volumen final deseado. La solución resultante es clarificada, filtrada en condiciones estériles y distribuida en condiciones asépticas en recipientes estériles (por ejemplo, viales) de capacidad deseada. Se lleva a cabo luego el secado por congelación de la solución y se sellan los viales herméticamente de acuerdo con procedimientos convencionales.

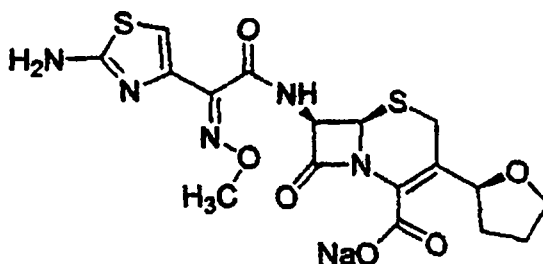
El producto fármaco liofilizado es el compuesto de fórmula I, en un estado amorfo u otro desordenado. Cuando se requiere una solución del producto, esta se puede reconstituir por disolución de la formulación seca en agua para inyección, agua bacteriostática para inyección u otro diluyente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, solución isotónica de cloruro de sodio, agua para inyección con etanol o tampón citrato, y agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico) en una cantidad suficiente para generar una solución de la resistencia requerida para administración por vía parenteral a pacientes.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores han determinado nuevas condiciones de recocido para aumentar la estabilidad química de sal sódica de cefovecina de fórmula I que está en un estado amorfo u otro desordenado.

Se recoció la sal sódica de cefovecina liofilizada amorfa a cuatro temperaturas diferentes, 60°C, 75°C, 160°C, y 170°C. Los inventores encontraron que el recocido a 60°C y 75°C aumentó la estabilidad del compuesto mientras que el recocido a 160°C y 170°C dio lugar a niveles inaceptables de degradación.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 100% en peso de un compuesto de fórmula I



en la que el compuesto de fórmula I está en un estado amorfo u otro desordenado.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende menos de aproximadamente 5%, preferiblemente menos de aproximadamente 2% y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso de disolvente residual, en base al peso de la composición farmacéutica (formulación). Lo más preferiblemente, el disolvente es agua.

En un aspecto de la presente invención, los materiales farmacéuticos se someten a una etapa de secado por congelación antes del tratamiento térmico. El material puede ser “pre-tratado”, es decir el material se somete a procesamiento y es almacenado antes de la etapa de tratamiento térmico o el material es sometido a procesamiento inmediatamente antes de la etapa de tratamiento térmico.

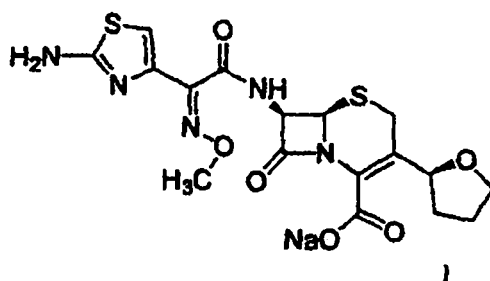
Durante las condiciones de secado por congelación y tratamiento térmico, el agente farmacéutico activo debe estar en una forma parcial o completamente vítrea o amorfa.

En la presente invención la cristalización, es decir, formación de una estructura altamente ordenada, no tuvo lugar durante el tratamiento térmico; el material quedaba en la forma amorfa. Los solicitantes descubrieron de forma inesperada en esta invención que el tratamiento térmico llevado a cabo de acuerdo con la presente invención aumentó la estabilidad química de la sal sódica de cefovecina amorfa sin provocar la cristalización del principio activo.

De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, el principio farmacéuticamente activo es un compuesto de cefalosporina o su sal farmacéuticamente aceptable. Las cefalosporinas son antibióticos ampliamente usados. Los compuestos de cefalosporina que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención son aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.001.997, 6.020.329 y 6.077.952.

Los compuestos de cefalosporina de fórmula I siguientes son antibacterianos cefalosporina de amplio espectro, y se usan en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales. Composiciones farmacéuticas que comprenden sales de metal alcalino del compuesto de fórmula I y también se pueden estabilizar excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. En una realización, el principio farmacéuticamente activo es la sal monosódica del ácido (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-3-[2(S)-tetrahidro-2-furanil]-5-tia-1-azaabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. El compuesto de fórmula se designa en esta invención “sal sódica de cefovecina”.

Los compuestos de cefalosporina de fórmula I pueden comprender hasta aproximadamente 100% del material tratado. En otros casos, en función de cualquier requerimiento de forma de dosificación particular se pueden usar un tampón, conservantes, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables



Los excipientes particulares usados en el material tratado dependerán de la forma pretendida de administración. Se conocen en la técnica excipientes apropiados para cada forma pretendida de administración. En una realización de esta invención el material tratado es una forma inyectable. Son bien conocidos los excipientes adecuados para productos inyectables por parte de individuos especializados e incluyen, pero no se limitan a conservantes, estabilizantes, emulsionantes, solubilizadores, antioxidantes, tampones, agentes de cargas, disolventes y agentes de tonicidad. Véase también, por ejemplo, Handook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición, A.H. Kiev (Ed.), APhA, Washington, D.C., 2000.

En un ejemplo de una realización de la presente invención, el material tratado comprende un compuesto de cefalosporina de fórmula (I) y, de forma opcional un disolvente tal como agua. El compuesto de fórmula I se puede disolver en agua a una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/ml, esterizado usando filtración con esterilización, rellenado en viales de vidrio, y secado por congelación. En tal aspecto de la invención, la temperatura de la mezcla de agua/cefalosporina se reduce, en una etapa de secado primaria, hasta aproximadamente -20°C a aproximadamente -40°C, y una presión de aproximadamente 6,67 Pa a aproximadamente 53,33 Pa (aproximadamente 50 a aproximadamente 400 militorr). En estas condiciones sublima el agua en la mezcla. La etapa de secado primaria es seguida de una etapa de secado secundaria a aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C en aproximadamente 6,67 Pa a aproximadamente 53,33 Pa (aproximadamente 50 a aproximadamente 400 militorr). Es preferible reducir el contenido de agua hasta aproximadamente 1,0% en peso o menos. Después de esto, la temperatura es aumentada por encima de la Tg y se puede efectuar el tratamiento térmico.

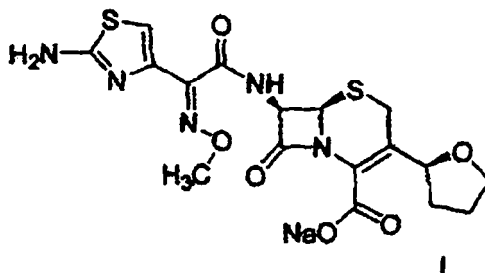
En la presente invención se espera que los materiales tratados con los procedimientos descritos en esta invención sean más estables y no se sometan a degradación por hidrólisis, dimerización, isomerización y otros mecanismos químicos, y/o hayan aumentado la estabilidad física en comparación con materiales no tratados.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Recocido a 75°C

El compuesto de fórmula I, sal sódica de cefovecina, se adquirió de ACS DobFar (Italia). Se adquirió comercialmente agua para inyecciones (WFI) de B-Braun.



Se disolvió la sal sódica de cefovecina en WFI a una concentración de 200 mg de sal sódica de cefovecina/ml. Se filtró esta solución usando filtros esterilizados de 0,22 μ , se llenó volumétricamente con 4,25 ml de esta solución viales tratados tubulares de tipo I de Flint de 20 ml en la campana de flujo laminar. Se insertaron parcialmente en los viales tapones de ventilación simples D777-1, B2TR FluroTec liófilos de 20 mm. Se liofilizaron los viales usando liofilizador de Vertis (Gardiner, Nueva York) usando el siguiente ciclo: congelado a -40°C seguido de secado a vacío a la temperatura de almacenamiento de -18°C durante aproximadamente 42 horas, y vacío de 8,00 Pa (60 militorr); secado secundariamente a una temperatura de 40°C durante aproximadamente 12 horas y 8,00 Pa (60 militorr) de vacío. La cámara del liofilizador se lavó con nitrógeno y se cubrieron y sellaron los viales con revestimiento de aluminio. El procedimiento de liofilización produjo sal sódica de cefovecina amorfa.

Se recoció sal sódica de cefovecina liofilizada amorfa en viales sellados a 75°C durante 20 y 60 minutos. Se conservaron los viales sellados con sal sódica de cefovecina no tratada (control), y viales con sal sódica de cefovecina recocida a 40°C a humedad ambiental durante 6 y 12 semanas.

Se usó cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) para controlar la degradación de sal sódica de cefovecina. Se llevó a cabo HPLC con un sistema Waters Alliance (Milford, MA) con un detector UV fijado a 256 nm y una columna Kromasil C₄ 4,6 x 250 mm, 5 μ m, 10 nm (100 angstrom) de tamaño de poro (Waters, Milford, MA). La temperatura de la columna fue de 30 $\pm$ 2°C y las muestras se mantuvieron en un toma-muestras automático a 5 $\pm$ 3°C y el caudal fue de 1 ml/min. Se usó el procedimiento de gradiente con fase móvil A constituida por solución tampón de fosfato de sodio 0,025 M, pH 6,5; acetonitrilo en agua de calidad para HPLC (9:1), y la fase móvil B constituida por solución de tampón fosfato de sodio 0,025 M, pH 6,5; acetonitrilo en agua de calidad para HPLC (4:6).

Se disolvió la torta liofilizada en WFI, y se inyectó la solución en la columna de HPLC. Se calcularon los contenidos de sal sódica de cefovecina y un degradante principal con tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,6 como $A_c/\Sigma A_i$, donde A_c es el área de pico bien de la sal sódica de cefovecina o bien del degradante, y ΣA_i es un área total de todos los picos cromatográficos. Este degradante se identificó *a priori* como un dímero. Los datos de estabilidad obtenidos para dos muestras recocidas y la muestra de control se ilustran gráficamente en la figura 1. Se puede apreciar que el recocido a 20 y 60 minutos (a 75°C) dieron lugar a algo de degradación (figura 1, momentos iniciales) expresada por pureza inferior (parte inferior) y mayor cantidad de dímero (parte superior). Sin embargo, tras el almacenamiento durante 12 semanas a 40°C a humedad ambiental, la pureza global era mayor y la cantidad de dímero era inferior en las muestras recocidas, en comparación con el control. Esto es indicativo de una estabilidad mayor de las muestra recocidas.

Con el fin de expresar la estabilización por recocido en un término más cuantitativo, se determinaron las constantes de velocidad de degradación a partir de los datos de pérdida de sal sódica de cefovecina (figura 1, parte inferior) usando un modelo cinético de orden cero. Las constantes de velocidad, k , se dan en la tabla 1. Se puede apreciar que las k para muestras recocidas eran inferiores a las del control (no recocido). Además, las constantes relativas de velocidad, k/k_0 (donde k_0 es la constante de velocidad del control) se calcularon en relación al control. Las k/k_0 se representan en la figura 2 como una función del tiempo de recocido a 75°C.

Por lo tanto la mayor pureza y menor cantidad de dímero en el momento temporal de 12 semanas (figura 1), y una velocidad de degradación inferior en los materiales recocidos (tabla 1, figura 2) demuestran que el recocido aumentase la estabilidad térmica de la sal sódica de cefovecina.

ES 2 292 122 T3

TABLA 1

Constantes de velocidad de degradación de sal sódica de cefovecina a 40°C. Los números en () son desviaciones típicas

Condiciones de recocido, tiempo a 75°C	K, %/semana	k/k0
0 minutos (control)	-0,12 (0,01)	1,00
20 minutos	-0,095 (0,006)	0,82
60 minutos	-0,082 (0,005)	0,71

Ejemplo 2

Recocido a 60°C

Se recoció la sal sódica de cefovecina liofilizada amorfa en viales sellados a 60°C durante 300 minutos en un laboratorio externo, UCONN, Storrs, CT. Se dispusieron muestras no tratadas (control) y muestras recocidas en estabilidad a 40°C durante 6 meses. Se usó cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa para controlar la degradación como se describe en el ejemplo 1.

Tras el almacenamiento durante 6 meses a 40°C, la pureza de la muestra recocida era mayor mientras que la cantidad de dímero era menor que la del control (tabla 2). La mayor pureza y menor cantidad de dímero (tabla 2) indicaron que el recocido a 60°C redujo la velocidad de degradación y estabilizó la sal sódica de cefovecina amorfa.

TABLA 2

Pureza de la sal sódica de cefovecina amorfa secada por congelación a 40°C

Tiempo a 40°C (meses)	Pureza (sal sódica de cefovecina), % de área		Producto de degradación, dímero, % de área	
	Control	Recocida	Control	Recocida
0	98,35	98,11	0,17	0,34
6	96,35	96,49	0,96	0,93

Ejemplo 3

Recocido a 160°C/120 minutos y 170°C/45 minutos

Se preparó como sigue una formulación secada por congelación que contiene sal sódica de cefovecina. Se disolvió la sal sódica de cefovecina en tampón citrato a pH 6,7. Se añadieron dos ingredientes inactivos (conservantes), metilparabeno y propilparabeno, después de haberse completado virtualmente la disolución de sal sódica de cefovecina. La solución contenía 200 mg/ml de sal sódica de cefovecina, tampón citrato 50 mM, 4,5 mg/ml de metilparabeno y 0,5 mg/ml de propilparabeno. Se rellenó con la solución viales de vidrio de 20 ml, 4,25 ml/vial. Se taponaron parcialmente los viales con tapones de ventilación simples D777-1 y se colocaron en un liofilizador (Hull 450 FXS800S, Warminster, PA). Se congeló la solución a -40°C seguido de secado primario a la temperatura de almacenamiento de -10°C y aproximadamente 26,67 Pa (200 militorr) de vacío; una vez alcanzó la temperatura del producto -12°C, se llevó a cabo el secado secundario a la temperatura de almacenamiento de 40°C durante aproximadamente 12 horas y 26,67 Pa (200 militorr) de vacío. Se preparó la sal sódica de cefovecina liofilizada en una instalación externa, Smithkline Beecham Corporation, Conshohocken, PA. Las muestras liofilizadas tenían un contenido de agua de aproximadamente 0,3% en peso. Se recoció las muestras liofilizadas en viales sellados a 160°C durante 120 minutos y 170°C/45 min. Se ensayaron las muestras no tratadas (control), y las muestras recocidas por HPLC; se describen las condiciones de HPLC en el ejemplo 1. Los resultados de pureza se dan en la tabla 3. Se puede apreciar que el tratamiento tanto a 160°C como a 170°C dio lugar a degradación significativa en comparación con los ejemplos 1 y 2.

ES 2 292 122 T3

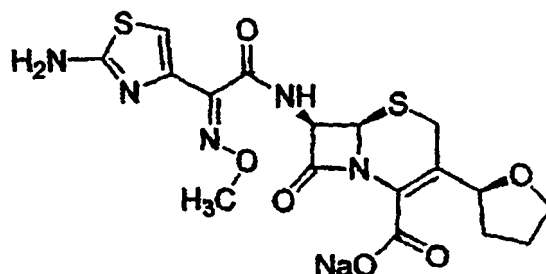
TABLA 3

Resultados de pureza de sal sódica de cefovecina secada por congelación tratada térmicamente

Condiciones de recocido	Pureza (% de área)	Comentario
160°C/120 minutos	69,8	Ejemplo 3
170°C/45 minutos	70,3	Ejemplo 3
60°C/300 minutos	98,1	Ejemplo 2
75°C/20 minutos	97,5	Ejemplo 1
75°C/60 minutos	97,5	Ejemplo 1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la estabilización de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



en el que el compuesto de fórmula I está en un estado amorfo y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de

- secado por congelación de la composición hasta que la composición tenga un contenido en disolvente residual que sea inferior a aproximadamente 5% en peso, basado en el peso de la composición;
- calentamiento de la composición hasta una temperatura que varía de aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C;
- mantenimiento de la composición a la temperatura que se calentó la composición en la etapa (b) durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente un segundo a aproximadamente 14 días; y
- enfriamiento de la composición hasta una temperatura que sea inferior a la temperatura que se calentó la composición en la etapa (b).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua y el contenido residual de agua es inferior a 2% en peso.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de calentamiento de la etapa (b) está en un intervalo de aproximadamente 55°C a aproximadamente 80°C.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de la etapa (c) se mantiene durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 40 horas.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua y el contenido residual de agua es inferior a 1% en peso.

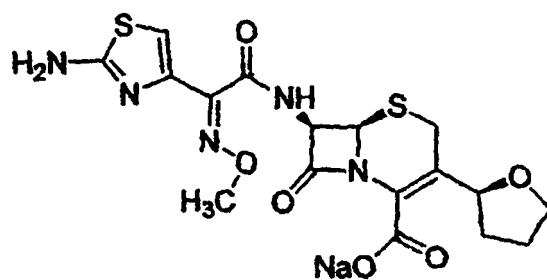
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de calentamiento de la etapa (b) está en un intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 75°C.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de la etapa (c) se mantiene durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 10 horas.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo constituido por un tampón, un conservante, un agente de carga, y mezclas de los mismos.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica comprende además tampón citrato, metilparabeno y propilparabeno.

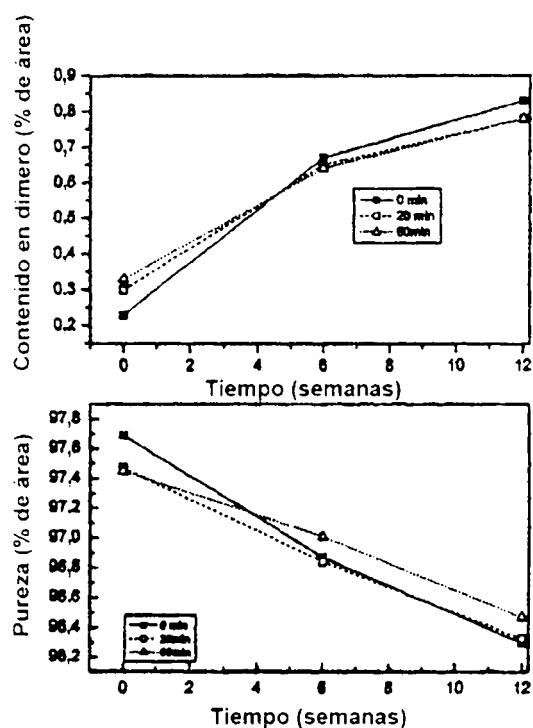
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



en la que el compuesto de fórmula I está en un estado amorfo, preparado por el procedimiento de la reivindicación 1.

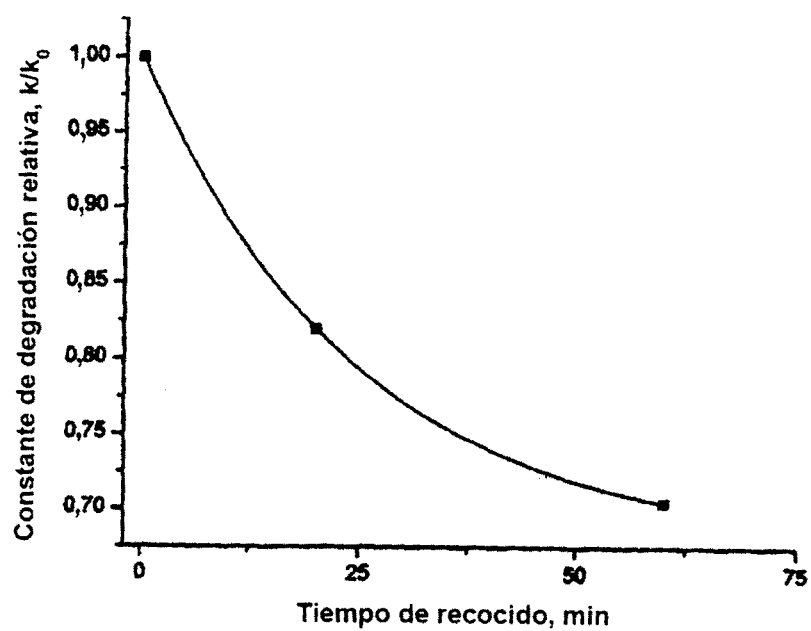
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además tampón citrato, metilparabeno y propilparabeno.

FIG 1.



Parte superior: aumento en la cantidad de degradante principal, un dímero, durante almacenamiento de sal sódica de cefovecina a 40°C. Parte inferior: reducción en la pureza de sal sódica de cefovecina durante almacenamiento a 40°C. "0 min" se refiere al control, y "20 min" y "60 min" son para materiales que se recocieron a 75°C durante 20 y 60 minutos respectivamente

FIG. 2



La k/k_0 como un función del tiempo de recocido a 75°C