



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 295 166**

⑮ Int. Cl.:

C07D 477/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01934937 .2**

⑯ Fecha de presentación : **27.04.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1332145**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2003**

⑭ Título: **Procedimiento para la formulación de compuestos antibióticos.**

⑩ Prioridad: **27.10.2000 US 698808**
27.10.2000 WO PCT/US00/29869

⑬ Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

⑭ Inventor/es: **Al-Dehneh, Anthony;**
Hunke, William, A.;
Illiig, Kathleen, J.;
Kanike, Anand;
Patel, Hiren;
Reynolds, Scott, D. y
Tsinontides, Stelios, C.

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

⑬ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 295 166 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 para la formulación de compuestos antibióticos.

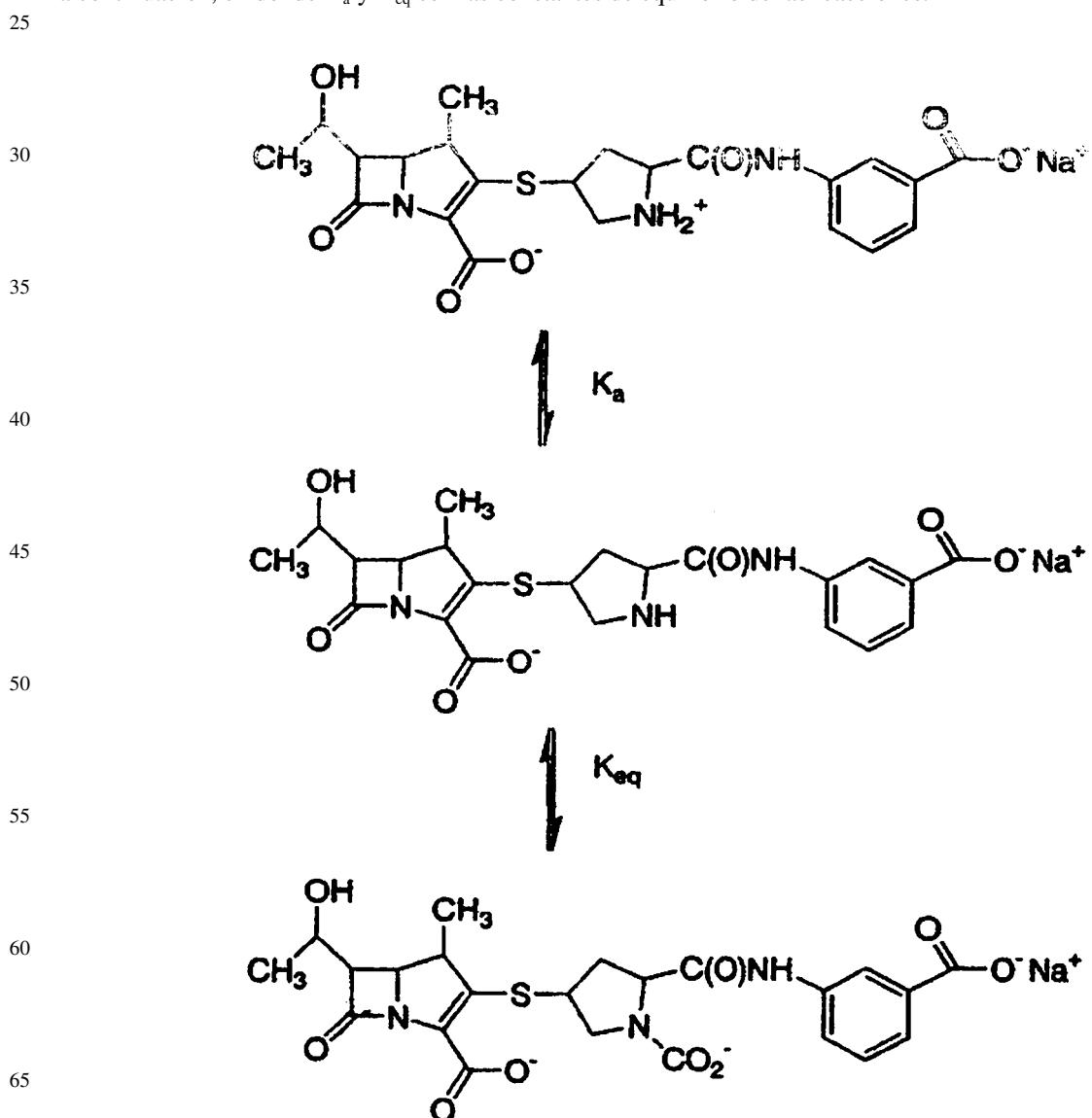
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma estabilizada de compuestos antibióticos, en particular una composición antibiótica de carbapenemes.

10 Antecedentes de la invención

Las betalactamas, una clase más amplia de antibióticos que además se define como carbapenemes son útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen bacterias gram positivas y gram negativas, y bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Los carbapenemes se aislaron por primera vez a partir de un medio de fermentación en 1974 y se encontró que tenían una actividad antibacteriana de amplio espectro. Desde este descubrimiento se han realizado investigaciones sustanciales sobre nuevos derivados de carbapenemes y se han publicado muchos cientos de patentes y documentos científicos. El carbapenem puesto a la venta comercialmente es el imipenem (N-formimidool tienamicina), que tiene una actividad antibacteriana de amplio espectro. Este compuesto se puede usar en el tratamiento de cualquier enfermedad que se trate convencionalmente con antibióticos, por ejemplo, en el tratamiento de una infección bacteriana en mamíferos incluyendo humanos.

Se ha informado de que la dimerización de los carbapenemes está inhibida a través de la formación de un aducto en equilibrio reversible entre el dióxido de carbono y la sal monosódica del compuesto carbapenem como se muestra a continuación, en donde K_a y K_{eq} son las constantes de equilibrio de las reacciones.



5 Durante la fabricación de los productos antibióticos en bruto tales como el antibiótico de carbapenem, el compuesto farmacéutico se prepara en grandes cantidades por síntesis química a partir de materias primas. Los compuestos antibióticos de carbapenem se preparan en lotes grandes en forma de sales, la sal monosódica como se ha mostrado anteriormente, que son sólidos cristalinos débiles, higroscópicos en condiciones ambientales, e inestables a temperatura ambiente y refrigerada. Debido a que el compuesto es inestable a una temperatura por encima de -20°C aproximadamente, los compuestos en bruto se deben almacenar a una temperatura baja (-20°C aproximadamente) para prevenir la degradación en dímeros o en los subproductos por apertura del anillo. Aunque el compuesto inestable de carbapenem, después de la fabricación en bruto, se puede almacenar durante períodos de tiempos prolongados a una 10 baja temperatura, se debe convertir en una formulación estable antes de su uso como agente antimicrobiano para la administración una vez al día por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM).

15 Varios casos presentados para la preparación de compuestos antibióticos de carbapenem adolecen de defectos en la enseñanza de cómo conseguir una forma estable de antibióticos de carbapenem en su formulación y procedimiento de fabricación finales. En particular, no consiguen enseñar cómo conseguir la conversión del compuesto carbapenem que 20 contiene la sal en una formulación que presente niveles aceptables de los degradados necesarios para el estado sólido y la estabilidad de reconstitución para su dosificación a pacientes.

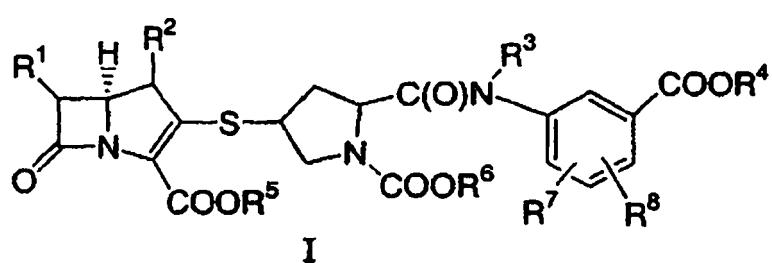
25 Por ejemplo, Almarsson y col. (documento WO 98/18800) describen un procedimiento para la estabilización de antibióticos de carbapenem por carboxilación del aminoácido pirrolidinilo con una fuente de dióxido de carbono, pero no consiguen enseñar las etapas necesarias para obtener la forma estable del carbapenem durante su procedimiento de formulación.

30 Zimmerman y col. (patente de EE.UU. N° 5.952.323) se refieren a un procedimiento de estabilización de un compuesto carbapenem incorporando una fuente de dióxido de carbono, pero tampoco facilita cómo conseguir la forma 25 estabilizada del aducto de dióxido de carbono en su composición final.

35 En vista de lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la formulación de un producto final de un compuesto antibiótico estable, en particular un antibiótico de carbapenem para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen bacterias gram positivas y gram negativas, y bacterias aeróbicas y 40 anaeróbicas. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento de fabricación para preparar el producto de formulación final del antibiótico de carbapenem con niveles aceptables de degradados, estabilidad en estado sólido y estabilidad de disolución para su dosificación.

Resumen de la invención

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un producto de formulación final de un compuesto con la Fórmula I,



50 o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables

en la que

R¹ es:

- 55 (a) 1-hidroxietilo,
 (b) 1-fluoroetilo, o
 (c) hidroximetilo;

60 R² y R³ son independientemente:

- 65 (a) hidrógeno, o
 (b) alquilo (C₁-C₆);

ES 2 295 166 T3

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente:

(a) hidrógeno,

5 (b) alquilo (C_1-C_6), o

(c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio; y

10 R^7 y R^8 son independientemente:

(a) hidrógeno,

15 (b) halo,

(c) ciano,

20 (d) alquilo (C_1-C_6),

(e) nitro,

(f) hidroxi,

25 (g) carboxi,

(h) alcoxi (C_1-C_6),

30 (i) alcoxicarbonilo (C_1-C_6),

(j) aminosulfonilo,

(k) alquilaminosulfonilo (C_1-C_6),

35 (l) dialquilaminosulfonilo (C_1-C_6),

(m) carbamoílo,

40 (n) alquilcarbamoílo (C_1-C_6),

(o) dialquilcarbamoílo (C_1-C_6),

(p) trifluorometilo,

45 (q) ácido sulfónico,

(r) amino,

50 (s) alquilamino (C_1-C_6),

(t) dialquilamino (C_1-C_6),

(u) alcanoilamino (C_1-C_6),

55 (v) alcanoil- (C_1-C_6) (N-alquil- (C_1-C_6))amino,

(w) alcanosulfonamido (C_1-C_6), o

(x) alquil- (C_1-C_6) -S(O)_n en la que n es 0-2;

60 que comprende las etapas de:

(1) cargar una disolución de una fuente de dióxido de carbono con un intervalo de pH de 6,0 a 12,0 en un recipiente de reacción;

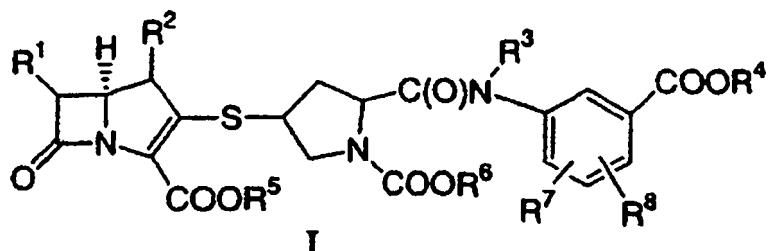
65 (2) añadir una base y un principio activo con la fórmula (a) en el recipiente de reacción que contiene la disolución de la fuente de dióxido de carbono, siendo la relación molar de la base al principio activo de 0,7 a 1,0, para mantener un intervalo de pH de 6,0 a 9,0 y un intervalo de temperaturas de -3°C a 15°C;

(3) liofilizar la disolución de la Etapa (2) para dar el producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I con menos del 10% de contenido en humedad.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma estable de un compuesto carbapenem en sus procedimientos de formulación y fabricación. Más específicamente, la presente invención supone un procedimiento para la preparación de un aducto de dióxido de carbono estabilizado de un antibiótico de carbapenem, 10 incorporando una fuente de dióxido de carbono adecuada a la forma salina inestable del antibiótico de carbapenem, en particular la sal monosódica de carbapenem, en unas condiciones de reacción adecuadas. El aducto de dióxido de carbono estable de la formulación antibiótica de carbapenem es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes mamíferos, que se puede administrar intravenosa o intramuscularmente.

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un producto de formulación final de un compuesto con la Fórmula I,



o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables

30 en la que

R¹ es:

- (a) 1-hidroxietilo,
- (b) 1-fluoroetilo, o
- (c) hidroximetilo;

40 R² y R³ son independientemente:

- (a) hidrógeno, o
- (b) alquilo (C₁-C₆);

45 R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo (C₁-C₆), o

50 (c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio; y

55 R⁷ y R⁸ son independientemente:

- (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- (c) ciano,
- (d) alquilo (C₁-C₆),
- (e) nitro,

(f) hidroxi,
 (g) carboxi,
 5 (h) alcoxi (C₁-C₆),
 (i) alcoxcarbonilo (C₁-C₆),

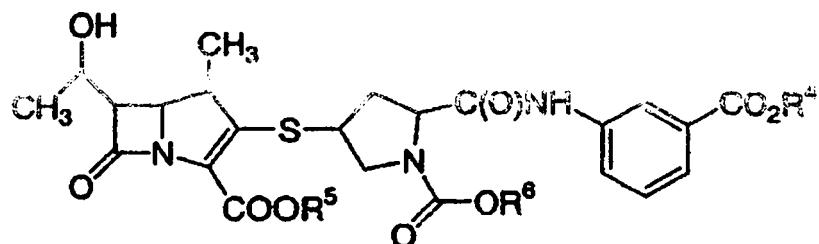
10 (j) aminosulfonilo,
 (k) alquilaminosulfonilo (C₁-C₆),
 (l) dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆),
 15 (m) carbamoílo,
 (n) alquilcarbamooílo (C₁-C₆),
 (o) dialquilcarbamooílo (C₁-C₆),
 20 (p) trifluorometilo,
 (q) ácido sulfónico,

25 (r) amino,
 (s) alquilamino (C₁-C₆),
 (t) dialquilamino (C₁-C₆),
 30 (u) alcanoilamino (C₁-C₆),
 (v) alcanoil-(C₁-C₆)(N-alquil-(C₁-C₆))amino,
 35 (w) alcanosulfonamido (C₁-C₆), o
 (x) alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n en la que n es 0-2;

que comprende las etapas de:

- 40 (1) cargar una disolución de una fuente de dióxido de carbono con un intervalo de pH de 6,0 a 12,0 en un recipiente de reacción;
 (2) añadir una base y un principio activo con la fórmula (a) en el recipiente de reacción que contiene la disolución de la fuente de dióxido de carbono, siendo la relación molar de la base al principio activo es de 0,7 a 45 1,0, para mantener un intervalo de pH de 6,0 a 9,0 y un intervalo de temperaturas de -3°C a 15°C;
 (3) liofilizar la disolución de la Etapa (2) para dar el producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I con menos del 10% de contenido en humedad.

50 Una forma de realización preferida de la presente invención es un procedimiento para la preparación de una formulación de un compuesto con la Fórmula Ia,



65 o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables en la que,

ES 2 295 166 T3

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente:

- (a) hidrógeno,
- 5 (b) alquilo (C_1 - C_6), o
- (c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio;
- 10 que comprende las etapas de:
- (1) cargar una disolución de una fuente de dióxido de carbono con un intervalo de pH de 6,0 a 12,0 en un recipiente de reacción;
 - 15 (2) añadir una base y un principio activo con la Fórmula (a)' en el recipiente de reacción que contiene la disolución de la fuente de dióxido de carbono en la que la relación molar de la base al principio activo es de 0,7 a 1,0, para mantener un intervalo de pH de 6,0 a 9,0 y un intervalo de temperaturas de -3°C a 15°C;
 - 20 (3) liofilizar la disolución de la Etapa (2) para dar el producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I con menos del 10% de contenido en humedad.

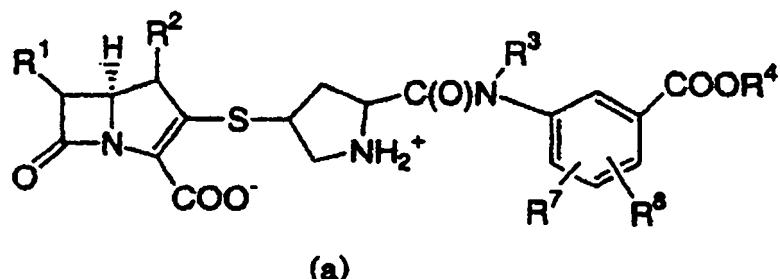
Un aspecto del procedimiento como se ha mencionado anteriormente es en el que la fuente de dióxido de carbono 25 se selecciona del grupo constituido por dióxido de carbono, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de litio, y una de sus mezclas. La fuente de dióxido de carbono preferida es bicarbonato sódico.

Otro aspecto del procedimiento mencionado anteriormente es en el que la fuente de dióxido de carbono de la Etapa 30 (1) está presente en una cantidad relativa a la cantidad de principio activo en la que la relación molar de la fuente de dióxido de carbono al principio activo es de 0,5 aproximadamente a 1,5 aproximadamente, preferentemente de 0,8 aproximadamente a 1,2 aproximadamente.

Otro aspecto adicional del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el intervalo de pH en 35 la Etapa (1) es de 7,0 a 9,0.

Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el intervalo de temperaturas en la Etapa (1) es de -3°C a 15°C.

40 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el principio activo es un compuesto con la fórmula (a),

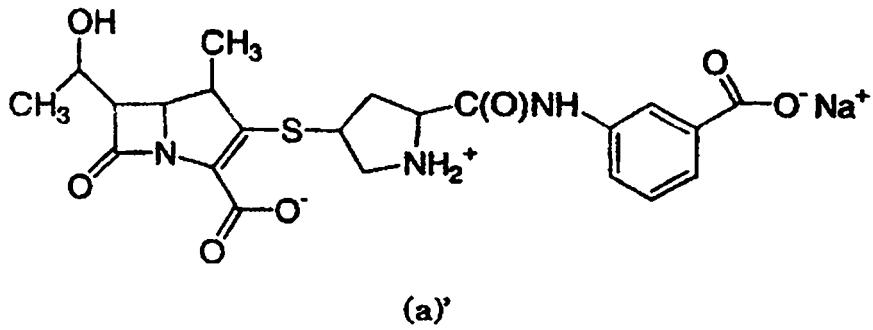


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente.

60

65

Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el principio activo es un compuesto con la fórmula (a)'



Otro aspecto del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que la base se selecciona del grupo constituido por hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio, metóxido de litio, metóxido sódico, metóxido de potasio, metóxido de calcio, etóxido de litio, etóxido sódico, etóxido de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido de potasio.

Otro aspecto adicional del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que la base es hidróxido sódico a un intervalo de concentraciones de 1 N aproximadamente a 3 N aproximadamente.

25 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que la relación molar de una base a un principio activo en la Etapa (2) es de 0,8 aproximadamente a 0,9 aproximadamente.

30 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el intervalo de pH en la Etapa (2) es de 7,0 aproximadamente a 8,0 aproximadamente.

Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el intervalo de temperaturas en la Etapa (2) es de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente.

35 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que se añade la base seguida de la adición del principio activo en la Etapa (2).

Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el intervalo de temperaturas en la Etapa (2) es de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente.

40 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que la Etapa (2) comprende adicionalmente la titulación de la disolución usando un agente de titulación para mantener el pH de la disolución en un intervalo de 6,5 aproximadamente a 8,5 aproximadamente.

45 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el agente de titulación se selecciona del grupo constituido por hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio, metóxido de litio, metóxido sódico, metóxido de potasio, metóxido de calcio, etóxido de litio, etóxido sódico, etóxido de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido de potasio.

50 Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que el contenido en humedad del producto de formulación final es inferior al 5%.

Otro aspecto más del procedimiento según se ha mencionado anteriormente es en el que la Etapa (3) inicialmente además comprende las siguientes etapas de:

- 55 (a) filtrar el producto de formulación final en un recipiente de admisión usando un filtro de esterilización;
- (b) llenar asepticamente el producto de formulación final filtrado en un vial estéril; y
- 60 (c) colocar un tapón de liofilización sobre el vial estéril llenado que contiene el producto de formulación final.

Además se entiende que los sustituyentes mencionados anteriormente incluirán las definiciones mencionadas a continuación, y a menos que se afirme o indique lo contrario, las definiciones se aplicarán a toda la memoria descriptiva y reivindicaciones.

65 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye aquellos alquilos de un número determinado de átomos de carbonos de cualquiera de las configuraciones lineal, ramificada o cíclica. Los ejemplos de "alquilo"

ES 2 295 166 T3

incluyen, pero no están limitados a: metilo (Me), etilo (Et), propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonanilo, decilo, undecilo, dodecilo, y sus isómeros tales como isopropilo (*i*-Pr), isobutilo (*i*-Bu), *sec*-butilo (*s*-Bu), *terc*-butilo (*t*-Bu), isopentano, isohexano, y similares.

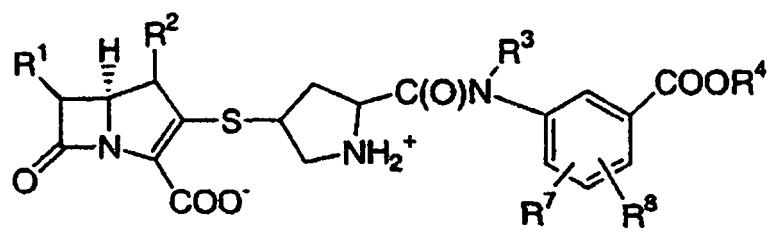
5 El término “alcoxi” representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbonos unido a través de un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, y similares.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Como se usa en el presente documento, el término “1 equivalente molar” se define como 1 mol de la fuente de dióxido de carbono por 1 mol de principio activo (o fármaco activo), en el que la fuente de dióxido de carbono incluye dióxido de carbono, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de litio, y una de sus mezclas.

15 El término “principio activo”, también denominado “fármaco en bruto”, “fármaco activo en bruto”, “betalactama activa en bruto” o “carbapenem activo en bruto”, se refiere a la cantidad real de betalactama, carbapenem y/o carbapenem que contiene la sal de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo inestable sacada del almacenamiento en frío. El principio activo preferido es un compuesto con la fórmula (a),

20



25

30 en la que

R¹ es:

35

(a) 1-hidroxietilo,

(b) 1-fluoroetilo, o

40

(c) hidroximetilo;

R² y R³ son independientemente:

45

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo (C₁-C₆);

50

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo (C₁-C₆), o

55

(c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio; y

60

R⁷ y R⁸ son independientemente:

(a) hidrógeno,

(b) halo,

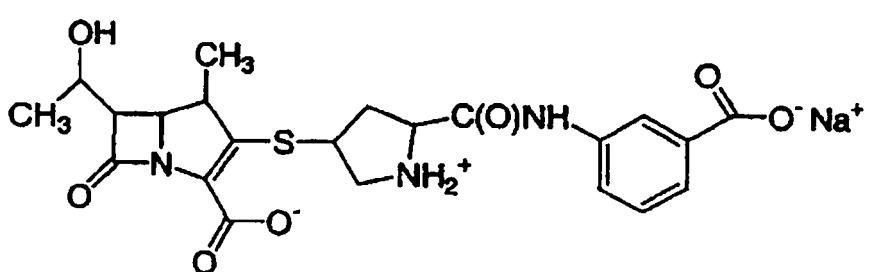
65

(c) ciano,

(d) alquilo (C₁-C₆),

- (e) nitro,
(f) hidroxi,
5 (g) carboxi,
(h) alcoxi (C_1-C_6),
10 (i) alcoxicarbonilo (C_1-C_6),
(j) aminosulfonilo,
(k) alquilaminosulfonilo (C_1-C_6),
15 (l) dialquilaminosulfonilo (C_1-C_6),
(m) carbamoílo,
20 (n) alquilcarbamooílo (C_1-C_6),
(o) dialquilcarbamooílo (C_1-C_6),
(p) trifluorometilo,
25 (q) ácido sulfónico,
(r) amino,
30 (s) alquilamino (C_1-C_6),
(t) dialquilamino (C_1-C_6),
(u) alcanoilamino (C_1-C_6),
35 (v) alcanoil- $(C_1-C_6)(N\text{-}alquil\text{-}(C_1-C_6))$ amino
(w) alcanosulfonamido (C_1-C_6), o
(x) alquil- $(C_1-C_6)\text{-}S(O)_n$ en la que n es 0-2

El principio activo más preferido es un compuesto con la Fórmula (a):



(a)

El término “fármaco activo”, como se usa en el presente documento, se define como la cantidad real de betalactama, carbapenem estabilizado y no estabilizado, y carbapenem que contiene la sal de un metal alcalino y carbapenem que contiene dióxido de carbono.

60 El término “quantum sufficit” (“q.s.”), como se usa en el presente documento, se define como la cantidad de un reactivo necesaria para incrementar el peso o el volumen de un lote hasta un total especificado. Como ejemplo, una q.s. del 95% en % en peso significa la cantidad de reactivo necesaria para llevar el porcentaje en peso hasta el 95% en peso en base a un peso total del 100%.

65 El término “estabilidad en estado sólido” se define como la capacidad del sólido final y de la formulación liofilizada (una masa blanquecina porosa) después de 2 años aproximadamente para administrar la dosificación prescrita y liberar el fármaco activo.

El término “estabilidad de reconstitución” se define como la capacidad de una disolución preparada mediante el sólido final y la formulación liofilizada en un diluyente apropiado (es decir, disolución salina al 0,9% para inyección, lidocaína al 1%, etc.) para administrar la dosificación prescrita y marcada del fármaco activo.

5 El procedimiento discontinuo de la presente invención se lleva a cabo en condiciones asépticas y requiere varios reactivos y unidades de procesamiento para preparar formulaciones de una calidad farmacéutica elevada. El presente procedimiento proporciona una velocidad de conversión elevada a partir de la sal de un metal alcalino, tal como la sal monosódica de carbapenem al aducto de dióxido de carbono y la baja formación de subproductos, tales como dímeros y compuestos por apertura del anillo. Los parámetros y las condiciones de reacción tales como la relación molar de la fuente de dióxido de carbono y el principio activo, la relación molar de la base y el principio activo (carbapenem en bruto activo), las temperaturas de reacción, el pH de la disolución, la mezcla adecuada, y los parámetros de liofilización apropiados son críticos para obtener un producto de formulación final de una calidad farmacéutica elevada.

10 15 20 El procedimiento para la preparación de una formulación intravenosa estable de un aducto de dióxido de carbono de un carbapenem requiere una temperatura de procesamiento de -3°C aproximadamente a 15°C aproximadamente, preferentemente de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente, y el pH de la disolución activa preliofilizada debe ser de 6,0 aproximadamente a 12,0 aproximadamente, preferentemente de 7,0 aproximadamente a 9,0 aproximadamente. El procedimiento se lleva a cabo en condiciones asépticas. Todos los reactivos usados durante los presentes procedimientos cumplen los niveles de calidad del United States Pharmacopeia and National Formulary a menos que se indique lo contrario.

25 Los procedimientos de preparación del compuesto de la presente invención se ilustran en los siguientes procedimiento y ejemplos. Se proporcionan con fines ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación de la invención descrita en el presente documento.

Procedimiento

30 35 40 Se preparó una disolución de hidróxido sódico de 1 N aproximadamente a 3 N aproximadamente disolviendo una cantidad suficiente de lentejas NF de hidróxido sódico en una cantidad suficiente de agua para inyección (API). Mientras se añadía el hidróxido sódico, la disolución se mezcló continuamente para asegurar su disolución completa. El mezclador/reactor (recipiente con camisa de acero inoxidable de 200 l) tenía camisa y se enfrió para mantener una temperatura baja para prevenir la degradación del fármaco en bruto durante el procedimiento. Se acopló un sistema de agitación variable al mezclador/reactor para asegurar la disolución completa del fármaco en bruto en disolución. Generalmente, se carga el 40% en peso o el 60% en volumen aproximadamente de API en el mezclador/reactor para comenzar el procedimiento, y el agua se enfriá a un intervalo de temperaturas de -3°C aproximadamente a 15°C aproximadamente, preferentemente de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente. Para medir el pH de la disolución en el mezclador/reactor, se usan dispositivos de pH y temperatura apropiados. El pHmetro normalmente se calibra con una disolución tampón de pH 7,0 y 10,0. Para mantener el pH de la disolución dentro del intervalo requerido durante el procedimiento discontinuo, se utiliza un sistema controlador del pH apropiado equipado con una bomba para medir la disolución de hidróxido sódico en el mezclador/reactor.

45 50 55 Despues de que se enfríe el API en el mezclador/reactor, se inicia la mezcla para prevenir la localización del pH, la temperatura y la concentración de los reactivos y del fármaco antibiótico en bruto. Se añade una cantidad suficiente de la fuente de dióxido de carbono tal como bicarbonato sódico y/o carbonato sódico al mezclador/reactor con la mezcla continua del API para proporcionar una concentración final de la formulación de un equivalente molar aproximadamente (una relación molar de la fuente de dióxido de carbono al principio activo está entre 0,5 aproximadamente y 1,5 aproximadamente, preferentemente entre 0,8 aproximadamente y 1,2 aproximadamente). La disolución se mezcla hasta que la fuente de dióxido de carbono, tal como los carbonatos, esté completamente disuelta. El pH de la disolución se mide para asegurarse de que es de 6,0 aproximadamente a 12,0 aproximadamente, preferentemente de 7,0 aproximadamente a 9,0 aproximadamente a un intervalo de temperaturas de -3°C aproximadamente a 15°C aproximadamente. Se prefiere que la temperatura y el pH de la disolución sean confirmados antes de comenzar la adición del fármaco en bruto. El fármaco carbapenem en bruto inestable se extrae de la unidad refrigerada mantenida a -20°C aproximadamente o inferior y se puede descongelar a una temperatura entre 5°C aproximadamente y 25°C aproximadamente durante 1 hora aproximadamente. Se pesa una cantidad suficiente del fármaco en bruto para proporcionar una concentración de carbapenem en la formulación final de 200 g aproximadamente de fármaco activo (en forma de ácido libre)/litro de formulación.

60 65 Durante la adición del carbapenem activo en bruto al mezclador/reactor, la disolución de carbonato se mezcla continuamente. Generalmente, la mezcla comienza a una velocidad de agitación baja durante la adición inicial del fármaco en bruto a la disolución y a medida que se incrementa la cantidad de fármaco en bruto en la disolución, la mezcla se puede incrementar proporcionalmente a ella. El propósito principal de la mezcla es asegurar la disolución completa del fármaco en bruto en la disolución. Según sea necesario, se añade una disolución de hidróxido sódico al mezclador/reactor durante la adición del fármaco en bruto para mantener el pH de la disolución de 6,0 aproximadamente a 9,0 aproximadamente, preferentemente de 7,0 aproximadamente a 8,0 aproximadamente. Generalmente el fármaco en bruto se añade lentamente al mezclador/reactor a una velocidad constante durante 30 minutos aproximadamente a 90 minutos aproximadamente para potenciar la disolución. Al final de la adición del fármaco en bruto, la disolución se mezcla durante unos minutos más para asegurar su disolución completa. La q.s. del peso del lote se ajusta al 95% en peso aproximadamente del peso final de la formulación con API, si fuera necesario, mientras se mantiene la tem-

5 peratura de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente. Se puede llevar a cabo una titulación adicional usando hidróxido sódico durante un periodo de 10 a 20 minutos para asegurarse de que la relación molar de la base (NaOH) y el fármaco activo en bruto esté en el intervalo de 0,7 aproximadamente a 1,0 aproximadamente, preferentemente de 0,8 aproximadamente a 0,9 aproximadamente. Finalmente, el lote se ajusta al 100% en peso de su peso final con API con agitación moderada.

10 Después de eso, la disolución se filtra a través de un filtro de esterilización tal como uno de 0,2 μm aproximadamente a 0,25 μm aproximadamente. Cuando se preparan lotes más grandes, generalmente de 10 l aproximadamente a 200 l aproximadamente en un mezclador/reactor, el recipiente de composición se sella y se presuriza para iniciar la 15 filtración. La filtración se puede realizar mediante el bombeo de la disolución a través de filtros de esterilización con una bomba adecuada en ausencia del recipiente de composición que puede estar presurizado o con un gas apropiado para llevar a cabo la filtración por presión. El recipiente de admisión debe estar esterilizado y enfriado a un intervalo de temperaturas de -3°C aproximadamente a 15°C aproximadamente. La densidad de la disolución de la formulación filtrada generalmente es de 1,0 g/ml aproximadamente a 1,2 g/ml aproximadamente de 0°C aproximadamente a 5°C 20 aproximadamente, normalmente de 1,1 g/ml aproximadamente. Se prefiere la liofilización de la formulación completa para simplificar la fabricación. No obstante, la disolución se podría liofilizar en bruto y el polvo resultante se podría introducir en paquetes para su uso. Si se lleva cabo el procesado por liofilización en viales, la formulación filtrada se puede introducir en viales y se puede sellar parcialmente con tapones de liofilización de silicona estériles. En los siguientes ejemplos se usan viales convencionales de 20 ml y viales ADD-Vantage™ de 15 ml. Los viales 25 se rellenan con el relleno objetivo especificado y a continuación se colocan sobre las baldas del liofilizador, que se enfrián previamente a una temperatura de -40°C aproximadamente a -45°C aproximadamente, normalmente a -40°C aproximadamente. A continuación se lleva a cabo el ciclo de liofilización adecuado con los viales.

30 Los ciclos de liofilización usados en el presente documento para los diferentes viales se describen en los ejemplos a continuación. Generalmente, el ciclo requiere que los viales se empanen a -40°C aproximadamente durante dos horas aproximadamente y a continuación se calienten a un intervalo de temperaturas de las baldas de -25°C aproximadamente a -15°C a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente. Normalmente la temperatura se mantiene de -25°C aproximadamente a -15°C aproximadamente, y la presión de la cámara del liofilizador se mantiene a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 48 horas aproximadamente a 60 horas aproximadamente. Los viales se calientan a una temperatura de la balda de 10°C aproximadamente a una velocidad de 0,1°C/minuto aproximadamente y a continuación a una temperatura de la balda de 40°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente, y se mantienen a 40°C durante hasta tres horas aproximadamente a una presión de 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente o inferior. A continuación los viales se calientan a una temperatura de la balda de 60°C a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente y se mantienen ahí a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente o inferior durante 3 horas 35 aproximadamente a 10 horas aproximadamente. A continuación las baldas se enfrián a temperatura ambiente (20°C-30°C aproximadamente). Los viales se sellan completamente sobre vacío parcial de 0,9 bar/700 Torr (90 kPa) aproximadamente o inferior antes de retirarlos del liofilizador. Los viales se almacenan a una temperatura no superior a 25°C aproximadamente hasta que se necesiten.

40 Ejemplo 1

45 A temperatura y presión ambiente, se preparó una disolución de hidróxido sódico 2 N disolviendo 20 g de lentejas NF de hidróxido sódico en 250 ml de agua para inyección (API) mientras se agitaba. Se calibró una sonda de pH Beckman usando tampones a pH 7 y pH 10. En un recipiente mezclador/reactor de vidrio de un (1) litro Kontes 317000-1000 con una camisa refrigeradora y un agitador se cargaron 400 ml de API (50% aproximadamente del volumen del lote total), que se enfrió a 5°C aproximadamente. Después de eso, se disolvieron 28,0 g de bicarbonato sódico en el mezclador/reactor, y el mezclador/reactor se mantuvo a una temperatura entre 1°C aproximadamente y 5°C aproximadamente, y a un pH entre 8,1 aproximadamente y 8,5 aproximadamente.

50 160 g aproximadamente del ácido libre, que se calcula a partir de la sal monosódica de carbapenem, que presentan un contenido en humedad del 17,0% en peso aproximadamente se descongelaron a temperatura ambiente desde -20°C durante 30 minutos aproximadamente. El fármaco en bruto se dividió en 10 porciones iguales y se añadió gradualmente a la disolución de bicarbonato sódico junto con una disolución de NaOH 2 N durante 60 minutos aproximadamente para asegurar su disolución completa. Para reducir la localización del pH, la disolución de hidróxido sódico 2 N se 55 introdujo por debajo de la superficie en el mezclador/reactor mediante una bomba peristáltica Masterflex a través de tuberías del calibre 16 y un tubo de inmersión de acero inoxidable de un pie de longitud (30,5 cm) x 1/16 pulgadas de diámetro (1,6 mm). Durante la adición del fármaco en bruto y el NaOH, la disolución de la formulación se agitó continuamente. La temperatura de la disolución se mantuvo entre 1°C aproximadamente y 6°C aproximadamente y el pH en un punto de ajuste de 7,8 aproximadamente añadiendo una disolución de hidróxido sódico. Después de la 60 adición del fármaco en bruto, el peso del lote se ajustó al 95% del peso final con API mantenida a una temperatura de -1°C a 5°C aproximadamente para producir una disolución de bicarbonato sódico-fármaco en bruto. Mientras se agitaba la disolución de bicarbonato sódico-fármaco en bruto durante 20 minutos más, se llevó a cabo la titulación con hidróxido sódico 2 N que dio como resultado una relación molar de hidróxido sódico al fármaco en bruto de 0,93 aproximadamente. El peso final del lote se ajustó al 100% del total con API enfriada de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente con agitación adicional durante 5 minutos aproximadamente. El tiempo total de adición del fármaco y de composición fue de 102 minutos aproximadamente, y el peso final del lote fue de 888,0 g 65 aproximadamente.

ES 2 295 166 T3

Mientras se mantenía la disolución a un intervalo de temperaturas de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente, la disolución de bicarbonato sódico-fármaco en bruto se filtró utilizando una unidad de filtro Sterivex GV que contiene un filtro de 0,22 µm en un contenedor de plástico estéril usando una bomba peristáltica. Inmediatamente después de eso, se pusieron 6,33 g aproximadamente de la disolución en viales de 20 ml convencionales utilizando un dispositivo de relleno manual, y los viales se congelaron a -70°C aproximadamente. Los viales se taponaron parcialmente y se pusieron en las baldas de un liofilizador Virtis enfriado previamente a -40°C aproximadamente. A continuación el liofilizador se puso en funcionamiento según el siguiente ciclo:

- 10 a) empapar a una temperatura de las baldas de -40°C aproximadamente durante dos horas aproximadamente;
- 15 b) calentar a una temperatura de las baldas de -20°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente;
- 20 c) mantener la temperatura de la balda a -20°C aproximadamente y a una presión de 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 48 horas aproximadamente;
- 25 d) calentar a una temperatura de las baldas de 10°C aproximadamente a una velocidad de 0,1°C/minuto aproximadamente
- 30 e) calentar a una temperatura de las baldas de 40°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente
- 35 f) mantener a 40°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante tres horas aproximadamente;
- 40 g) calentar a una temperatura de las baldas de 60°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente
- 45 h) mantener a 60°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante tres horas aproximadamente;
- 50 i) enfriar las baldas a temperatura ambiente (20°C-30°C aproximadamente); y
- 55 j) taponar sobre vacío parcial de 0,9 bar/700 Torr (90 kPa) aproximadamente.

Finalmente, los viales se extrajeron de liofilizador en forma de formulación final. La Tabla 1 proporciona los resultados del análisis del producto de formulación final.

TABLA 1

Análisis del producto de formulación

Componente	g/l	g/0,8 l
Carbapenem	200,0 ^a	160,0 ^a
Bicarbonato sódico	35,0	28,0
Hidróxido sódico	Ajustado a pH 7,8	Ajustado a pH 7,8
Agua para inyección	q.s. 1,00 l	q.s. 0,8 l ^d

^aEn forma de ácido libre
^bDiluido en agua para inyección, y usado como disolución 2 N para el control del pH
^cExtraída durante la liofilización
^dq.s. 0,89 kg basados en una disolución de 1,11 g/ml de densidad

El producto final presentaba un contenido en humedad del 1,91% en p/p aproximadamente.

65

ES 2 295 166 T3

La Tabla 2 ilustra los resultados de la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en % del área de muestras en procesamiento recogidas durante la producción del antibiótico de carbapenem estabilizado para este ejemplo.

5

TABLA 2

Análisis por HPLC de las muestras en procesamiento

	Carbapenem	Degrados totales	Dímeros totales	Por apertura del anillo
HPLC, % del área				
Fármaco en bruto	98,6	1,4	0,5	0,7
Disolución filtrada previamente	97,6	2,3	1,1	1,0
Final del relleno del vial	96,8	3,0	1,5	1,4
Producto liofilizado	95,6	4,4	1,6	2,5

35 Ejemplo 2

Se utilizó el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 para preparar la formulación de este ejemplo. Excepto para los valores paramétricos proporcionados en la Tabla 3, se aplicaron condiciones idénticas en ambos ejemplos. El producto final presentó un contenido en humedad del 1,9% en p/p aproximadamente. La Tabla 4 ilustra los resultados de la HPLC en % del área de las muestras en procesamiento recogidas durante la producción del antibiótico de carbapenem estabilizado para este ejemplo.

45

TABLA 3
Condiciones de formación de la mezcla

Tiempo de adición del fármaco (minutos)	30
Tiempo total de la mezcla (minutos)	68
Punto de ajuste del pH durante la mezcla	7,4
Relación molar de NaOH/fármaco	0,83

60

65

ES 2 295 166 T3

TABLA 4
Análisis por HPLC de las muestras en procesamiento

5

10

15

20

25

30

	Carbapenem	Degrados totales	Dímeros totales	Por apertura del anillo
HPLC, % del área				
Fármaco en bruto	98,6	1,5	0,7	0,7
Disolución filtrada previamente	98	1,9	0,9	0,9
Final del rellenado del vial	97,3	2,5	1,2	1,2
Producto liofilizado	95,9	4,1	1,5	2,3

Ejemplos 3 y 4

35 Los Ejemplos 3 y 4 se llevaron a cabo según los mismos procedimientos básicos descritos a continuación con la excepción de los parámetros dados en la Tabla 5. Los viales utilizados en el Ejemplo 3 eran viales convencionales de 20 ml, mientras que aquellos utilizados en el Ejemplo 4 eran viales ADD-VantageTM de 15 ml.

40

TABLA 5
Condiciones de reacción

45

50

55

60

65

Imagen	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Tiempo de adición del fármaco (minutos)	45	66
Tiempo total de mezcla (minutos)	114	134
Punto de ajuste del pH durante la adición del fármaco	7,6	7,6
Punto de ajuste del pH durante el ajuste del pH	7,7	7,7
Relación molar de NaOH añadido al fármaco activo	0,85	0,87
Tiempo de filtración (minutos)	30	31
Tiempo de rellenado del vial (minutos)	203	157
Tiempo del ciclo en el liofilizador (minutos)	65	78

ES 2 295 166 T3

Para preparar un lote de la formulación en una planta piloto, se preparó una disolución de hidróxido sódico 2 N disolviendo 250 g aproximadamente de lentejas NF de hidróxido sódico en 2000 g aproximadamente de API. Mientras se mezclaba, la disolución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió API para producir la disolución final de 3406 g aproximadamente. A continuación la disolución de hidróxido sódico se enfrió usando un Isotemp 5 1028S Chiller hasta una temperatura de 4°C aproximadamente. En un mezclador/reactor de 20 l de acero inoxidable con camisa, se cargaron 6,42 kg aproximadamente de API, y la disolución se enfrió hasta una temperatura objetivo de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente. La sonda de pH acoplada a un controlador de pH HD-PH-P se calibró usando disoluciones tampón a pH 7,0 y pH 10,0.

10 Se disolvieron completamente 448 g aproximadamente de bicarbonato sódico en el mezclador/reactor, y el pH de la disolución se midió en 8,3 aproximadamente. Se descongelaron 2560 g aproximadamente del fármaco en bruto sin estabilizar (como ácido libre) desde -20°C a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente y a continuación se dividieron en 10 porciones iguales. Las 10 porciones del fármaco en bruto se añadieron al mezclador/reactor durante 15 60 minutos aproximadamente mientras se añadía la disolución de hidróxido sódico a través del controlador de pH para mantener el pH de la disolución del fármaco en bruto a 7,6 aproximadamente. Al final de la adición del fármaco en bruto, la disolución se mezcló durante 15 minutos más, y se llevó a cabo la titulación con NaOH 2 N para confirmar la disolución completa del fármaco en bruto. Despues de mezclar de nuevo durante 15 minutos más, se añadió agua para inyección a una temperatura de 0°C aproximadamente a 8°C aproximadamente para llevar la disolución al 97% 20 aproximadamente del peso total en base al 100% del peso total. Mientras aún se mezclaba la disolución, el pH se ajustó a 7,7 aproximadamente con una disolución de NaOH 2 N para asegurarse de que la relación molar de la base (NaOH) al fármaco en bruto está dentro del intervalo de 0,8 aproximadamente a 0,9 aproximadamente. El peso de la disolución se ajustó al 100% en peso del peso final del lote añadiendo API de 0°C aproximadamente a 8°C aproximadamente mientras se mezclaba durante otros cinco minutos. A continuación el mezclador/reactor se selló y se presurizó a 15 25 psig (103,4 kPag) aproximadamente para iniciar la filtración. A continuación la disolución se filtró a través de un filtro de esterilización Millipak de 0,22 µm en un recipiente de admisión estéril, que se enfrió continuamente a una temperatura de -1°C aproximadamente a 5°C aproximadamente. La disolución de la formulación filtrada presentaba una densidad de 1,11 g/ml aproximadamente a 5°C aproximadamente.

30 La formulación estéril se puso en viales de vidrio estériles (6,33 g en viales convencionales de 20 ml, y 5,77 g en viales ADD-VantageTM de 15 ml. Los viales llenos se taponaron parcialmente con tapones de liofilización de silicona estériles secos y se pusieron en las baldas del liofilizador, que estaban enfriadas previamente a una temperatura de -45°C aproximadamente a -40°C aproximadamente. El procedimiento de liofilización se llevó a cabo como sigue:

35 *Viales convencionales de 20 ml*

- a) empapar a una temperatura de las baldas del liofilizador de -40°C aproximadamente (de -45°C aproximadamente a -40°C aproximadamente) durante al menos dos horas aproximadamente;
- 40 b) calentar a una temperatura de las baldas de -20°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente;
- c) mantener la temperatura de la balda a -20°C aproximadamente y a una presión de 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 48 horas aproximadamente;
- 45 d) calentar a una temperatura de las baldas de 10°C aproximadamente a una velocidad de 0,1°C/minuto aproximadamente;
- e) calentar a una temperatura de las baldas de 40°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente, y mantener a 40°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 3 horas aproximadamente;
- 50 f) calentar a una temperatura de las baldas de 60°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente, y mantener a 60°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 3 horas aproximadamente;
- 55 g) enfriar las baldas a temperatura ambiente (20°C-30°C aproximadamente) antes de la descarga; y
- h) taponar sobre vacío parcial (objetivo de 0,9 bar/700 Torr (90 kPa) aproximadamente).

60

Viales ADD-VantageTM

- a) empapar a una temperatura de las baldas del liofilizador de -40°C aproximadamente (de -45°C aproximadamente a -40°C aproximadamente) durante al menos 2 horas aproximadamente;
- 65 b) calentar a una temperatura de las baldas de -20°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente;

ES 2 295 166 T3

- c) mantener la temperatura de la balda a -20°C aproximadamente y a una presión de 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 54 horas aproximadamente;
- 5 d) calentar a una temperatura de las baldas de 10°C aproximadamente a una velocidad de 0,1°C/minuto aproximadamente, y mantener a -10°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 4 horas aproximadamente;
- 10 e) calentar a una temperatura de las baldas de 10°C aproximadamente a una velocidad de 0,1°C/minuto aproximadamente;
- 15 f) calentar a una temperatura de las baldas de 40°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente, y mantener a 40°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 3 horas aproximadamente;
- 20 g) calentar a una temperatura de las baldas de 60°C aproximadamente a una velocidad de 0,5°C/minuto aproximadamente, y mantener a 60°C aproximadamente y a 80 mTorr (11 Pa) aproximadamente durante 3 horas aproximadamente;
- h) enfriar las baldas a temperatura ambiente (20°C-30°C aproximadamente) antes de la descarga; y
- 25 i) taponar sobre vacío parcial (objetivo de 0,9 bar/700 Torr (90 kPa) aproximadamente).

Después de completar la etapa de liofilización, los viales que contienen la formulación se extrajeron del liofilizador y se taparon (tapones de goma para viales convencionales y tapones ADD-VantageTM para viales ADD-VantageTM). A continuación los viales se almacenaron a una temperatura de 25°C o inferior. La Tabla 6 proporciona los resultados 25 del análisis de la formulación del antibiótico de carbapenem estabilizada final.

TABLA 6

30 *Análisis de los resultados del antibiótico de carbapenem estabilizado*

35 Componente	g/l	g/12,8 l
Carbapenem	200,0	2560
Bicarbonato sódico	35,0	448
40 Hidróxido sódico	Ajustado a pH 7,5	Ajustado a pH 7,5
API	q.s. 1,00 l	q.s. 12,8 l

45 La Tabla 7 resume los resultados de la HPLC del % del área de las muestras en procesamiento durante la producción del lote del Ejemplo 3.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 295 166 T3

TABLA 7

Análisis por HPLC de las muestras en procesamiento

	Carbapenem	Degrados totales	Dímeros totales	Por apertura del anillo
	HPLC, % del área			
Carbapenem en bruto	99,2	0,7	0,4	0,3
Disolución filtrada previamente	97,6	2,2	1,0	1,2
Comienzo del relleno del vial	96,9	3,0	1,6	1,4
Mitad del relleno del vial	96,3	3,0	1,6	1,4
Final del relleno del vial	95,7	4,3	2,5	1,7
Comienzo de la liofilización	95,5	4,4	1,7	2,5
Mitad de la liofilización	95,2	4,6	1,9	2,5
Final de la liofilización	94,7	5,2	2,3	2,7

La humedad del producto final, determinada por NIR para los Ejemplos 3 y 4 fue del 1,8% aproximadamente y del 2,1% aproximadamente, respectivamente.

45

50

55

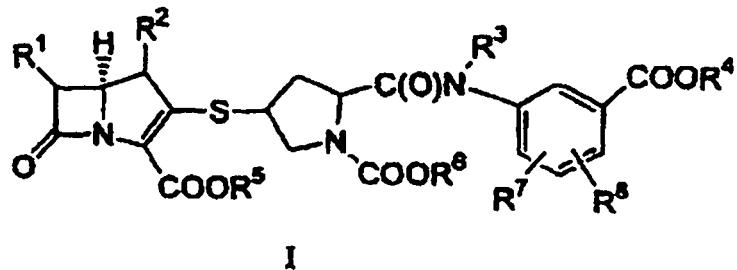
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I,

5



o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables

20

en la que

R¹ es:

- 25 (a) 1-hidroxietilo,
 (b) 1-fluoroetilo, o
 (c) hidroximetilo;

30

R² y R³ son independientemente:

- 35 (a) hidrógeno, o
 (b) alquilo (C₁-C₆);

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente:

- 40 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo (C₁-C₆), o
 (c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio; y

45 R⁷ y R⁸ son independientemente:

- 50 (a) hidrógeno,
 (b) halo,
 (c) ciano,
 (d) alquilo (C₁-C₆),
 (e) nitro,
 60 (f) hidroxi,
 (g) carboxi,
 (h) alcoxi (C₁-C₆),
 (i) alcoxicarbonilo (C₁-C₆),

(j) aminosulfonilo,

(k) alquilaminosulfonilo (C₁-C₆),

5 (l) dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆),

(m) carbamoílo,

10 (n) alquilcarbamoílo (C₁-C₆),

15 (o) dialquilcarbamoílo (C₁-C₆),

(p) trifluorometilo,

15 (q) ácido sulfónico,

(r) amino,

20 (s) alquilamino (C₁-C₆),

(t) dialquilamino (C₁-C₆),

(u) alcanoilamino (C₁-C₆),

25 (v) alcanoil-(C₁-C₆)(N-alquil-(C₁-C₆))amino,

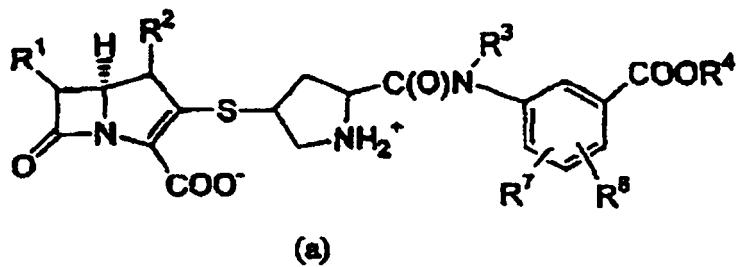
(w) alcanosulfonamido (C₁-C₆), o

30 (x) alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n en la que n es 0-2;

que comprende las etapas de:

35 (1) cargar una disolución de una fuente de dióxido de carbono con un intervalo de pH de 6,0 a 12,0 en un recipiente de reacción;

(2) añadir una base y un principio activo con la fórmula (a)



50 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente;

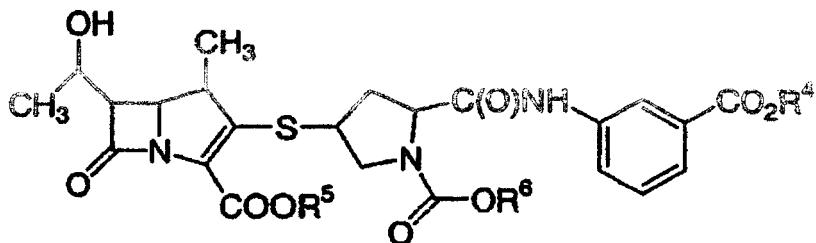
55 en el recipiente de reacción que contiene la disolución de la fuente de dióxido de carbono, siendo la relación molar de la base al principio activo de 0,7 a 1,0, para mantener un intervalo de pH de 6,0 a 9,0 y un intervalo de temperaturas de -3°C a 15°C;

(3) liofilizar la disolución de la Etapa (2) para dar el producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I con menos del 10% de contenido en humedad.

60

65

2. Un procedimiento para la preparación de un producto de formulación final de un compuesto con la fórmula Ia,

15 **Ia**

o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables

20 en la que

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente:

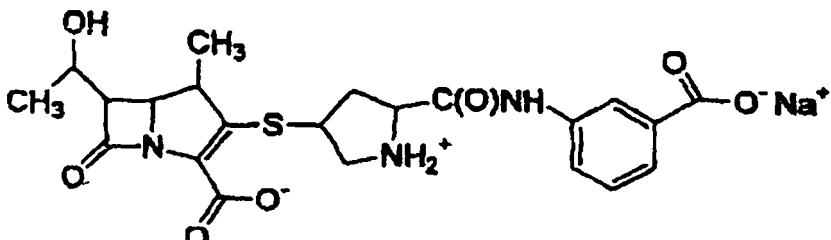
(a) hidrógeno,

25 (b) alquilo (C₁-C₆), o

(c) un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalino o el metal alcalinotérreo sodio, potasio, litio, cesio, rubidio, bario, calcio o magnesio;

30 que comprende las etapas de:

- (1) cargar una disolución de una fuente de dióxido de carbono con un intervalo de pH de 6,0 a 12,0 en un recipiente de reacción;
- 35 (2) añadir una base y un principio activo con la fórmula (a)'



(a)'

50 en el recipiente de reacción que contiene la disolución de la fuente de dióxido de carbono, siendo la relación molar de la base al principio activo de 0,7 a 1,0, para mantener un intervalo de pH de 6,0 a 9,0 y un intervalo de temperaturas de -3°C a 15°C;

- 55 (3) liofilizar la disolución de la Etapa (2) para dar el producto de formulación final de un compuesto con la fórmula I con menos del 10% de contenido en humedad.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la fuente de dióxido de carbono se selecciona del grupo constituido por dióxido de carbono, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de litio, y una de sus mezclas.

60 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la fuente de dióxido de carbono es bicarbonato sódico.

65 5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la relación molar de la fuente de dióxido de carbono al principio activo es de 0,5 a 1,5.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la relación molar de la fuente de dióxido de carbono al principio activo es de 0,8 a 1,2.

ES 2 295 166 T3

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el intervalo de pH en la Etapa (1) es de 7,0 a 9,0.
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la base se selecciona del grupo constituido por hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio, metóxido de litio, metóxido sódico, metóxido de potasio, metóxido de calcio, etóxido de litio, etóxido sódico, etóxido de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido de potasio.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la base es hidróxido sódico a un intervalo de concentraciones de 1 N a 3 N.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la relación molar de la base al principio activo en la Etapa (2) es de 0,8 a 0,9.
11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el intervalo de pH en la Etapa (2) es de 7,0 a 8,0.
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que se añade la base seguida de la adición del principio activo en la Etapa (2).
13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el intervalo de temperaturas en la Etapa (2) es de -1°C a 5°C.
14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la Etapa (2) comprende adicionalmente la titulación de la disolución usando un agente de titulación para mantener el pH de la disolución en un intervalo de 6,5 a 8,5.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el agente de titulación se selecciona del grupo constituido por hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio, metóxido de litio, metóxido sódico, metóxido de potasio, metóxido de calcio, etóxido de litio, etóxido sódico, etóxido de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido de potasio.
16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el contenido en humedad del producto de formulación final es inferior al 5%.
17. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la Etapa (3) inicialmente además comprende las siguientes etapas de:
- (a) filtrar el producto de formulación final en un recipiente de admisión usando un filtro de esterilización;
 - (b) llenar asépticamente el producto de formulación final filtrado en un vial estéril; y
 - (c) colocar un tapón de liofilización sobre el vial estéril llenado que contiene el producto de formulación final.

45

50

55

60

65