

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 874**

51 Int. Cl.:

C07D 501/56 (2006.01)

C07C 233/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2017 PCT/US2017/035345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17213944**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2017 E 17810740 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 3468968**

54 Título: **Formas sólidas de ceftolozano y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

06.06.2016 US 201662345936 P

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

24.06.2024

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME LLC (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US**

72 Inventor/es:

**MALONEY, KEVIN MATTHEW;
SIROTA, ERIC, M.;
VARSOLONA, RICHARD, J.;
GAUTHIER, DONALD, R., JR. y
REN, HONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 973 874 T3

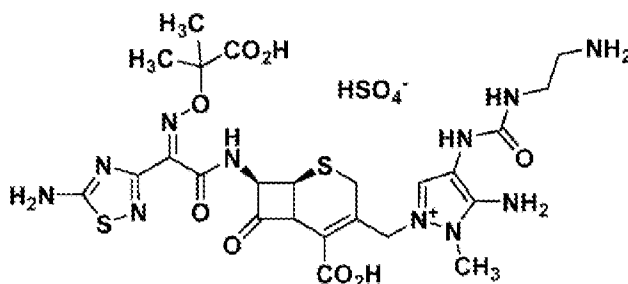
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formas sólidas de ceftolozano y procesos para su preparación

5 Antecedentes de la invención

El sulfato de ceftolozano es un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de ceftolozano, que es un agente antibacteriano de tipo cefalosporina y tiene los nombres químicos tales como (6R,7R)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoetil)carbamoil]amino)-1-metil-1H-pirazol-2-ilo-2-il]metil]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato o 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(1-carboxi-1-metiletoxiimino)acetamido]-3-[3-amino-4-[3-(2-aminoetil)ureido]-2-metil-1-pirazolio]metil-3-cefem-4-carboxilato. También se le ha denominado CXA-101 o FR264205. La estructura del sulfato de ceftolozano se muestra a continuación.



Sulfato de ceftolozano

El ceftolozano y el proceso para sintetizarlo se describen en la patente de Estados Unidos 7.129.232. Composiciones que comprenden sulfato de ceftolozano y tazobactam sódico (ZERBAXA®) se utilizan para administración intravenosa o infusión para tratar infecciones bacterianas.

El proceso de fabricación actual de ceftolozano implica una secuencia de purificación de 3 etapas que consiste en cromatografía en columna, nanofiltración y cristalización para producir el ingrediente farmacéutico activo (API) ceftolozano, que también se conoce como Forma 2 de ceftolozano (documento WO 2015/048217 y documento WO 2016/109259). Aunque las etapas de cromatografía en columna y nanofiltración proporcionan la Forma 2 de ceftolozano con alta pureza, el proceso total lleva mucho tiempo, da un volumen ineficiente, bajo rendimiento y requiere equipo de fabricación especial. De manera adicional, el proceso presenta tasas de filtración lentas, lo que reduce significativamente la productividad del proceso.

Sigue existiendo la necesidad de un proceso de fabricación mejorado y simplificado para la producción de sulfato de ceftolozano. Tal como se describe en el presente documento, una nueva forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 3) proporciona la base para un proceso de purificación simplificado. Esta forma sólida, el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (conocido en el presente documento como "Forma 3"), permite un proceso de purificación basado en cristalización que reemplaza los procesos de nanofiltración y cromatografía en columna existentes. El nuevo proceso proporciona un mayor rendimiento, reducción significativa en el uso de disolventes, tiempos de ciclo más cortos y utiliza equipos de fabricación estándar, permitiendo así un proceso de fabricación más productivo, más ecológico y móvil. De manera adicional, el proceso de purificación optimizado reduce el tiempo total de fabricación, culminando en un ahorro de costes y una reducción del consumo energético.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una nueva forma sólida de sulfato de ceftolozano (el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3)), a composiciones que comprenden solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3), a la síntesis de la Forma 3 y a un proceso de cristalización mejorado usando la Forma 3 para preparar la Forma 2. Las nuevas composiciones también incluyen la Forma 3 sólida de sulfato de ceftolozano y/u otras formas sólidas cristalinas y amorfas de ceftolozano.

El solvato DMAc de sulfato de ceftolozano, conocido como Forma 3, puede estar presente en una fase húmeda (denominada en el presente documento "Forma 3A"), en una fase seca (denominada en el presente documento "Forma 3B") o una mezcla de las mismas. Como se usa en el presente documento, el término "Forma 3" se refiere a la Forma 3A, la Forma 3B y/o a una mezcla de las mismas.

Se puede identificar una nueva forma sólida del solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD), que tiene una o más difracciones características en ángulos (2 theta ±0,2) de 12,8, 17,5, 21,7, 24,0 y 24,6. Además, el ceftolozano en la Forma 3A sólida también puede tener difracciones

adicionales en ángulos ($2\theta \pm 0,2$) de 9,4, 18,9, 24,0, 25,7 y 26,9.

Se puede identificar una nueva forma sólida del solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B) mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD), que tiene una o más difracciones características en ángulos ($2\theta \pm 0,2$) de 11,0, 21,0, 22,5 y 24,0.

En una primera realización de las invenciones, el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) combinar ceftolozano TFA, agua, DMAc y un primer codisolvente para formar una suspensión;
- b) filtrar la suspensión para producir un filtrado;
- c) combinar el filtrado y una fuente de sulfato;
- d) añadir un segundo codisolvente y semillas de solvato de DMAc para producir un producto;
- e) filtrar el producto para obtener sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A).

En una realización adicional de la presente invención, el solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B) se obtiene secando el solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) de la etapa e), para producir sólidos secos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B).

En una realización adicional, a la suspensión de la etapa a) se añaden yodo y un xantato. En una realización, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX), sal sódica de ácido isopropilxántico (SEIS), sal potásica de ácido etilxántico, sal sódica de ácido etilxántico, sal potásica de ácido *terc*-butilxántico o sal sódica de ácido *terc*-butilxántico. En una realización adicional, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX).

En una segunda realización de la invención, se obtiene una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2) mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) combinar solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3), acetonitrilo y agua para producir una solución;
- b) cargar ácido sulfúrico en la solución;
- c) filtrar la solución y añadir cristales semilla de sulfato de ceftolozano para producir una suspensión;
- d) añadir un antidisolvente a la suspensión;
- e) añadir una base a la suspensión para ajustar el pH;
- f) filtrar y lavar la suspensión con una mezcla de disolventes para producir cristales húmedos de sulfato de ceftolozano (Forma 1);
- g) secar los cristales húmedos de sulfato de ceftolozano para producir una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2).

En esta segunda realización, en la etapa a) anterior se pueden usar sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano, sólidos secos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional, los cristales húmedos de sulfato de ceftolozano (Forma 1) se lavan con acetona, antes del secado en la etapa g).

Una tercera realización de la presente invención es un proceso para preparar sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) que comprende las etapas de:

- a) combinar ceftolozano TFA, agua, DMAc y un primer codisolvente para formar una suspensión;
- b) filtrar la suspensión para producir un filtrado;
- c) combinar el filtrado y una fuente de sulfato;
- d) añadir un segundo codisolvente y semillas de solvato de DMAc para producir un producto; y
- e) filtrar el producto para obtener sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A).

En una realización adicional, después de filtrar en la etapa e), los sólidos húmedos del solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) se secan para producir sólidos secos del solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B).

En una realización adicional, después de la etapa a) del proceso, a la suspensión de la etapa a) se añaden yodo y un xantato. En una realización, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX), sal sódica de ácido isopropilxántico (SEIS), sal potásica de ácido etilxántico, sal sódica de ácido etilxántico, sal potásica de ácido *terc*-butilxántico o sal sódica de ácido *terc*-butilxántico. En una realización adicional, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX).

Una cuarta realización de la invención es un proceso para preparar una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2) que comprende las etapas de:

- a) combinar solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3), acetonitrilo y agua para producir una solución;

- b) cargar ácido sulfúrico en la solución;
- c) filtrar la solución y añadir cristales semilla de sulfato de ceftolozano para producir una suspensión;
- d) añadir un antidisolvente a la suspensión;
- e) añadir una base a la suspensión para ajustar el pH;
- 5 f) filtrar y lavar la suspensión con una mezcla de disolventes para producir sólidos húmedos (Forma 1);
- g) secar los cristales húmedos para producir una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2).

Estos métodos de fabricación son útiles para la fabricación de composiciones antibióticas que comprenden ceftolozano en forma sólida adecuadas para el tratamiento de infecciones. En algunas realizaciones, se pueden usar los sólidos húmedos de sulfato de ceftolozano (Forma 3A), los sólidos secos de sulfato de ceftolozano (Forma 3B) o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, se puede obtener una composición farmacéutica que comprende ceftolozano para administración parenteral a partir de sulfato de ceftolozano (Forma 2) usando solvato de DMAc de ceftolozano (Forma 3A, Forma 3B o mezclas de los mismos) mediante un proceso que comprende las etapas de: (a) convertir solvato de DMAc de ceftolozano (Forma 3A, Forma 3B o mezclas de los mismos) en sulfato de ceftolozano (Forma 2) (b) formar una solución de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano (Forma 2) en agua y (c) liofilizar la solución de ceftolozano para obtener una composición de sulfato de ceftolozano liofilizado. La composición de sulfato de ceftolozano liofilizado se puede combinar con tazobactam (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para obtener una composición farmacéutica adecuada para administración intravenosa tras la reconstitución.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una curva de análisis termogravimétrico (TGA) para solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano en forma sólida seca, designado en el presente documento como Forma 3B.

La figura 2 representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano en una forma sólida seca designada, en el presente documento como Forma 3B.

La figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano en una fase húmeda (Forma 3A).

La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano en una fase seca (Forma 3B).

La figura 5 representa el tiempo de filtración para dos suspensiones diferentes de Forma 1 de sulfato de ceftolozano preparadas a partir de acetonitrilo/agua o 2-propanol/agua.

La figura 6A es un ejemplo de un esquema sintético que muestra métodos conocidos de síntesis de TFA de ceftolozano.

La figura 6B es un esquema sintético para preparar un material de partida de ceftolozano, un 5-amino-1-metilpirazol protegido.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3), a procesos para preparar tales, así como a procesos de fabricación que utilizan la Forma 3 para preparar la Forma 1 de sulfato de ceftolozano, que luego se convierte en la Forma 2 (el API de ceftolozano utilizado en ZERBAXA® (ceftolozano/tazobactam).) Las nuevas formas sólidas de la presente invención pueden ser una forma cristalina, forma amorfa o mezclas de las mismas, salvo que se indique lo contrario.

En una primera realización de las invenciones, el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) combinar ceftolozano TFA, agua, DMAc y un primer codisolvente para formar una suspensión;
- b) filtrar la suspensión para producir un filtrado;
- c) combinar el filtrado y una fuente de sulfato;
- d) añadir un segundo codisolvente y semillas de solvato de DMAc para producir un producto;
- e) filtrar el producto para obtener sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A).

En una realización, el primer codisolvente y el segundo codisolvente se seleccionan independientemente entre cetonas, alcoholes C₂-C₅, nitrilos, amidas, éteres, otros disolventes miscibles y similares. En otra realización, el primer codisolvente y el segundo codisolvente se seleccionan independientemente entre acetonitrilo, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-amílico, 1-propanol, etanol, alcohol *terc*-butilico, dioxano, THF, otros disolventes miscibles y similares. En una realización, el primer codisolvente y el segundo codisolvente se seleccionan independientemente entre acetonitrilo, alcohol isopropílico y alcohol *terc*-amílico. En otra realización preferente, el primer codisolvente y el segundo codisolvente es acetonitrilo.

- En otra realización, la fuente de sulfato se selecciona entre ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de amonio, sulfato de amonio, hidrogenosulfato de sodio, hidrogenosulfato de potasio, sulfato de hidrógeno y litio, hidrogenosulfato de magnesio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y similares. En una realización adicional, la fuente de sulfato se selecciona entre hidrogenosulfato de amonio, sulfato de amonio, hidrogenosulfato de sodio, hidrogenosulfato de potasio, hidrogenosulfato de litio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. En una realización adicional, la fuente de sulfato se selecciona entre hidrogenosulfato de amonio.
- En una realización adicional, los cristales semilla de sulfato de ceftolozano se seleccionan entre la Forma 3A, la Forma 3B o una mezcla de las mismas.
- En una realización adicional, a la suspensión de la etapa a) se añaden yodo y un xantato. En una realización, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX), sal sódica de ácido isopropilxántico (SEIS), sal potásica de ácido etilxántico, sal sódica de ácido etilxántico, sal potásica de ácido *terc*-butilxántico o sal sódica de ácido *terc*-butilxántico. En una realización adicional, el xantato es la sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX).
- En determinadas realizaciones, el tratamiento de ceftolozano TFA con un xantato y yodo se utiliza para proporcionar solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3) con niveles de paladio de menos de 1 ppm. Típicamente, el ceftolozano TFA, contiene aproximadamente 100 ppm de paladio. Para reducir consistentemente los niveles de paladio a niveles farmacéuticamente aceptables, el ceftolozano TFA se disuelve primero en agua o en una mezcla de agua/orgánico y luego se trata con de aproximadamente 0,1 a 10 % en moles de un xantato, por ejemplo, PIX o SIX, y de 0,1 a 5 % en moles de yodo, dando como resultado una suspensión de sólidos que contienen paladio. Estos sólidos que contienen paladio se filtran y el lote resultante se cristaliza para dar solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano con menos de 1 ppm de paladio residual.
- En una realización adicional de la presente invención, el solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B) se obtiene secando el solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A) de la etapa e), para producir sólidos secos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B).
- En una segunda realización de la invención, se obtiene una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2) mediante un proceso que comprende las etapas de:
- a) combinar solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3), acetonitrilo y agua para producir una solución;
 - b) cargar ácido sulfúrico en la solución;
 - c) filtrar la solución y añadir cristales semilla de sulfato de ceftolozano para producir una suspensión;
 - d) añadir un antidisolvente a la suspensión;
 - e) añadir una base a la suspensión para ajustar el pH;
 - f) filtrar y lavar la suspensión con una mezcla de disolventes para producir cristales húmedos de sulfato de ceftolozano (Forma 1);
 - g) secar los cristales húmedos de sulfato de ceftolozano para producir una forma sólida de sulfato de ceftolozano (Forma 2).
- En esta segunda realización, en la etapa a) anterior se pueden usar sólidos húmedos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano, sólidos secos de solvato de DMAc de sulfato de ceftolozano o una mezcla de los mismos.
- En una realización adicional, los cristales húmedos de cristales de sulfato de ceftolozano (Forma 1) se lavan con acetona, antes del secado en la etapa g).
- En una realización adicional, los cristales semilla de sulfato de ceftolozano se seleccionan entre la Forma 1, la Forma 2 o una mezcla de las mismas.
- En una realización, el anti-disolvente se selecciona entre alcoholes C₁-C₅, nitrilos, éteres, otros disolventes miscibles y similares. En otra realización, el anti-disolvente se selecciona entre acetonitrilo, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-amílico, 1-propanol, etanol, alcohol *terc*-butilico, dioxano, éter metil-*terc*-butilico (MTBE), THF, otros disolventes miscibles y similares. En una realización adicional, el anti-disolvente se selecciona entre acetonitrilo.
- En una realización, la base es una base inorgánica u orgánica. En una realización adicional, la base se selecciona entre una base de amina. En una realización adicional, la base es trietilamina.
- En una realización, la mezcla de disolvente es una mezcla de agua y un anti-disolvente. En una realización adicional, la mezcla disolvente es una mezcla de agua y acetonitrilo.
- En una realización adicional, los cristales húmedos de la Forma 1 se secan usando vacío con barrido de nitrógeno.
- En la presente invención, a menos que se definan de otro modo, los términos "primero" o "segundo" se utilizan para demostrar que un elemento del proceso puede añadirse más de una vez durante el proceso. El primer y segundo

elemento (por ejemplo, "primer codisolvente" y "segundo codisolvente") pueden ser diferentes o iguales. Los términos se utilizan para indicar que el elemento se está añadiendo por segunda vez durante la etapa descrita de la presente invención.

- 5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de sulfato de ceftolozano y un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el sulfato de ceftolozano se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de: (a) convertir el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3) en sulfato de ceftolozano (Forma 2); (b) formar una solución de sulfato de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano (Forma 2) y (c) liofilizar la solución de sulfato de ceftolozano para obtener una
10 composición de sulfato de ceftolozano liofilizada. En otra realización, la composición farmacéutica comprende además tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador,
15 veterinario, médico u otro facultativo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un sulfato de ceftolozano (Forma 2), obtenido mediante los métodos descritos en el presente documento, combinado con un inhibidor de beta-lactamasa, tal como tazobactam (n.º CAS: 89786-04-9), avibactam (n.º CAS 1192500-31-4), sulbactam (n.º CAS 68373-14-8) y/o
20 ácido clavulánico (n.º CAS 58001-44-8). El inhibidor de beta-lactamasa puede incluirse en forma cristalina o amorfa, tal como tazobactam liofilizado o tazobactam cristalino (por ejemplo, patentes de EE.UU. números 8.476.425 y 5.763.603) para obtener la composición farmacéutica.

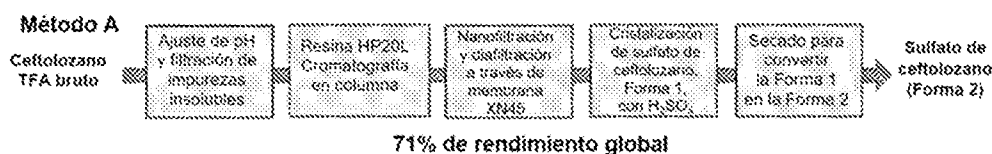
Las composiciones farmacéuticas que comprenden sulfato de ceftolozano (Forma 2), obtenidas mediante los procesos de la presente invención, pueden formularse para tratar infecciones mediante administración parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular e intravenosa). En una realización particular, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están formuladas para la administración por inyección o infusión intravenosa. Las composiciones antibióticas farmacéuticas pueden incluir sulfato de ceftolozano y una cantidad estabilizante de cloruro de sodio (por ejemplo, de 125 a 500 mg de cloruro de sodio por 1.000 mg de ceftolozano activo) en una forma de dosificación unitaria liofilizada (por ejemplo, polvo en un vial). La forma de dosificación unitaria se puede disolverse con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y luego se puede administrar por vía intravenosa.
30

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" para uso terapéutico se conocen bien en la materia farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, puede utilizarse solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes y tintes e incluso agentes aromatizantes. Por ejemplo, benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico se pueden añadir como conservantes. rd. en 1449. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.
35

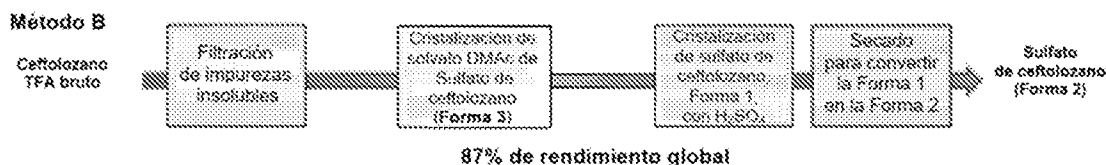
"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de la presente invención derivadas de la combinación de dichos compuestos y un ácido orgánico o inorgánico (sales de adición de ácidos) o una base orgánica o inorgánica (sales de adición de bases). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las descritas en, por ejemplo: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suiza) y Wiley-VCH (RFA), 2002. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de base libre o de sal, considerándose ambas formas dentro del alcance de la presente invención.
40 45

En algunas realizaciones, el orden de adición de los reactivos no es crítico. Los reactivos se pueden añadir juntos al mismo tiempo a un disolvente (por ejemplo, disolvente monofásico, sistema codisolvente acuoso bifásico y similares), o alternativamente, algunos de los reactivos se pueden añadir por separado y otros juntos en diferentes momentos.
50

El proceso de fabricación actual para elaborar ceftolozano, se muestra como el Método A a continuación, implica una secuencia de purificación de 3 etapas que consiste en cromatografía en columna, nanofiltración y cristalización, para producir ceftolozano. Las etapas de cromatografía en columna y nanofiltración producen ceftolozano de alta pureza, pero, el proceso total lleva mucho tiempo, da un volumen ineficiente, bajo rendimiento y requiere equipo de fabricación especial. Además, la etapa de cristalización es ineficiente en volumen y presenta velocidades de filtración lentas que reducen significativamente la productividad del proceso.
55



La presente invención proporciona nuevas formas sólidas que se usan en un proceso de fabricación simplificado para producir sulfato de ceftolozano (Forma 2) al menos igualmente puro, que se puede utilizar como API en ZERBAXA.®. El nuevo proceso de fabricación, que se muestra como el Método B a continuación, elimina las etapas existentes de cromatografía en columna y nanofiltración. Este proceso da como resultado un mayor rendimiento, reducción significativa en el uso de disolventes, tiempos de ciclo más cortos y utiliza equipos de fabricación estándar. Permitiendo así un proceso de fabricación más productivo, más ecológico y móvil. De manera adicional, un proceso de purificación simplificado reduciría el tiempo total de fabricación, culminando en un ahorro de costes y una reducción del consumo energético.



Además, el nuevo método de fabricación (Método B) implica un proceso de cristalización mejorado de la Forma 1 del sulfato de ceftolozano. El proceso de cristalización mejorado da como resultado un crecimiento de partículas significativamente mayor, en comparación con el método A, lo que a su vez conduce a mayores tasas de filtración. Esto culmina en una reducción del tiempo de fabricación, ahorro de costes y reducción del consumo de energía.

El sulfato de ceftolozano puede presentarse en forma sólida amorfa o en forma sólida cristalina o en mezclas de formas sólidas. Las formas sólidas cristalinas de ceftolozano pueden existir en una o más formas sólidas únicas, que pueden comprender adicionalmente uno o más equivalentes de agua o disolvente (es decir, hidratos o solvatos, respectivamente).

Como se describe en el ejemplo 3, el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3) se puede obtener formando una suspensión de ceftolozano que comprende una sal de ceftolozano, fuente de sulfato, DMAc, agua y un codisolvente, y mantener la solución en condiciones eficaces para formar una torta húmeda de ceftolozano que contiene la Forma 3A de la sal de ceftolozano. La solución de ceftolozano se mantiene, preferentemente, a una temperatura eficaz para proporcionar la pureza y el rendimiento deseados del ceftolozano en la Forma sólida 3A. El intervalo de temperatura es de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C. En una realización adicional, la temperatura es de aproximadamente 12 °C a aproximadamente 18 °C. Lo más preferentemente, es de aproximadamente 15 °C. Además de la temperatura, la cantidad de semilla (aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 % p/p) y el tiempo de envejecimiento después de la siembra (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 horas) también son parámetros que se pueden ajustar para obtener ceftolozano en forma sólida de la Forma 3A. Los procesos particularmente preferidos para preparar la forma sólida de sulfato de ceftolozano de la Forma 3A incluyen mantener una relación de agua/DMAc/acetonitrilo (v/v/v) de (1,5 - 3,5):(0,5 - 1,5):(1,0 - 3,0), respectivamente. Más preferentemente, la proporción es 2,5 de agua: 1,0 de DMAc: 2,0 de acetonitrilo (v/v/v). Tras secar, la Forma 3A de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano se convierte en la Forma 3B.

La solución de ceftolozano que contiene la Forma 3 se mantiene preferentemente a una temperatura eficaz para proporcionar la pureza y el rendimiento deseados del ceftolozano en la Forma 1 sólida. La temperatura es de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C. En una realización adicional, la temperatura es de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 14 °C. Lo más preferentemente, la temperatura es de aproximadamente 12 °C. Además de la temperatura y la cantidad de ácido fuerte (por ejemplo, ácido sulfúrico en una cantidad que proporciona de 0,5 a 2,5 equivalentes molares y, preferentemente, 1,0 equivalentes molares, en relación con la cantidad molar de ceftolozano), la cantidad de semilla (por ejemplo, de 0,5 a 4,0 % p/p) y el tiempo de envejecimiento después de la siembra (por ejemplo, 1-5 horas) también son parámetros que se pueden ajustar para obtener ceftolozano en forma sólida (Forma 1). Los procesos particularmente preferidos para preparar sulfato de ceftolozano en forma sólida (Forma 1) incluyen mantener una relación de acetonitrilo/agua (v/v) de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40. Más preferentemente, es una proporción de 50:50 de acetonitrilo a agua (v/v).

La Forma 2 sólida de sulfato de ceftolozano se puede obtener usando solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A o 3B). Como se describe en el ejemplo 4, el sulfato de ceftolozano en la Forma 2 sólida se puede sintetizar formando una suspensión de sulfato de ceftolozano que comprende un solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3A o 3B), acetonitrilo, agua y un antidisolvente, manteniendo la solución en condiciones efectivas para formar una torta húmeda de ceftolozano que contiene la Forma 1 de sulfato de ceftolozano y luego, al secar, la Forma 1 de sulfato de ceftolozano se convierte en la Forma 2.

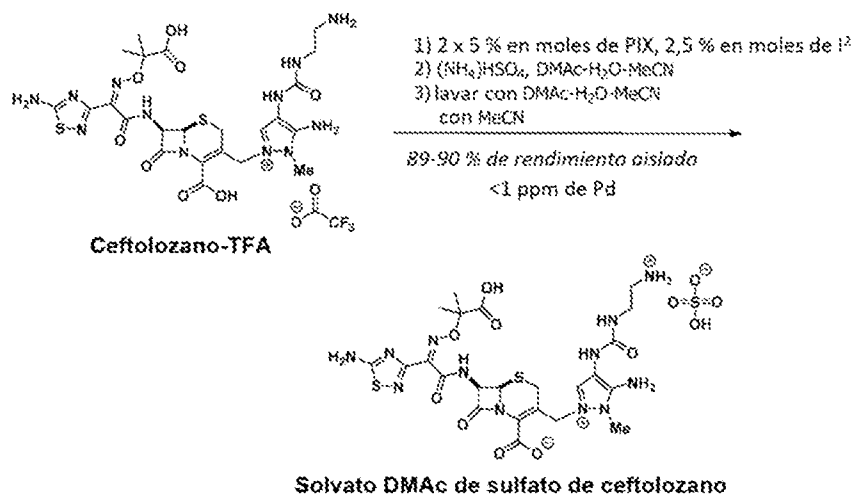
La invención se ilustra en los siguientes esquemas genéricos y los ejemplos de la Sección Experimental que sigue. Esta sección se establece para ayudar a comprender la invención, pero no pretende ni debe interpretarse que limite de ninguna manera la invención tal como se establece en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Los compuestos de la presente invención se prepararon mediante los métodos generales descritos en los esquemas sintéticos.

ESQUEMAS

ESQUEMA 1

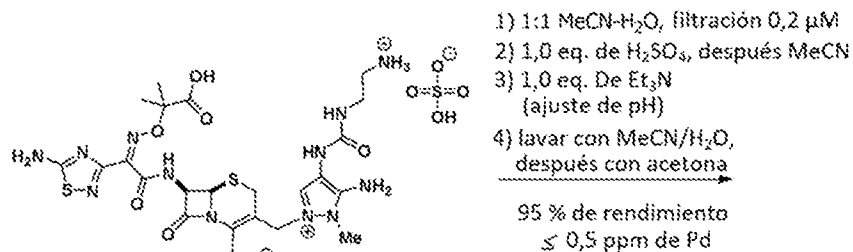
Preparación de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3)



5

ESQUEMA 2

Preparación de sulfato de ceftolozano (Forma 2)



En referencia a la presente divulgación, los términos técnicos y científicos usados en las descripciones del presente documento tendrán los significados comúnmente entendidos por un experto habitual en la materia, a menos que se defina específicamente de otro modo.

10

Algunas abreviaturas que pueden usarse en el presente documento incluyen:

Ac.	Acuoso
BOC (Boc)	N- <i>tert</i> -butoxicarbonilo
C.	Centígrados
calc.	Calculado
CXA	Ceftolozano
DMAc	N,N-dimetilacetamida
DMB	1,3-dimetoxibenceno
DMB-Tritilo	3,3-dimetil-1-butanol trifenilmetilo
EDC-HCl	Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
eq.	Equivalente(s)
Et3N	Trietilamina
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
IPA	Alcohol isopropílico; isopropanol
KTFA	Trifluoroacetato de potasio
MeCN	Acetonitrilo
EM	Espectro de masas
MTBE	éter metil- <i>tert</i> -butílico
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
PIX	Sal potásica de ácido isopropilxántico
PMB	Éter 4-metoxibencílico
ppm	Partes por millón
t.a. (o ta o TA)	Temperatura ambiente
SIX	Sal sódica de ácido isopropilxántico
<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TATD	Ácido (Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(((1-(<i>tert</i> -butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)acético
TATD-CLE	7-((Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(((1-(<i>tert</i> -butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-metoxibencilo
TDAPP	Tris(4-(dimetilamino)fenil)fosfito
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
UBT	(2-(3-(1-metil-5-(tritolamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)ureido)etil)carbamato de <i>tert</i> -butilo

DETALLES EXPERIMENTALES

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

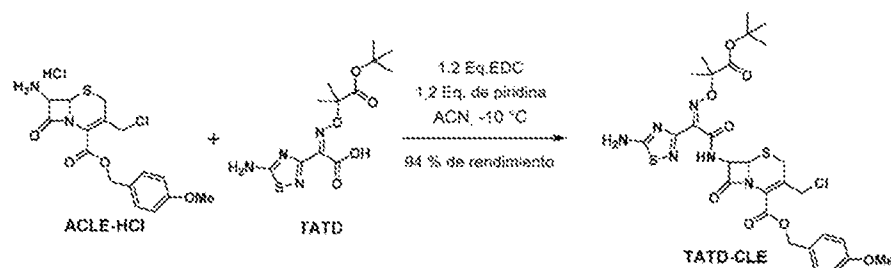
- 5 Los datos de difracción de rayos X en polvo se adquirieron en un sistema Panalytical X-pert Pro PW3040 configurado en la configuración de Bragg-Brentano y equipado con una fuente de radiación de Cu con monocromatización a K α lograda usando un filtro de níquel. Se empleó una configuración óptica de hendidura fija para la adquisición de datos. Los datos se adquirieron entre 2 y 40° 2 θ . Las muestras se prepararon presionando suavemente la muestra sólida
- 10 húmeda o la muestra en polvo seco de la Forma 3 sobre un soporte de silicona de fondo cero con cavidad poco profunda. El soporte estaba cubierto con una película de Kapton. Los patrones mostrados en las Figuras 3 y 4 fueron corregidos en segundo plano. Los resultados se observaron en las Figuras 3 y 4.

Análisis térmico

- 15 (TGA): El análisis termogravimétrico se llevó a cabo en un analizador termogravimétrico Perkin-Elmer TGA-7. Se calentó una alícuota del polvo seco de la Forma 3 (~8 mg) de 25 a 240 °C a 5 °C/min, con una purga de nitrógeno de 50 ml/min en un recipiente abierto. Los resultados se vieron en la Figura 1.
- 20 (DSC): Se utilizó un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920 para monitorizar los eventos térmicos en función del aumento de temperatura. Se calentó una alícuota del polvo seco de la Forma 3 (~5,5mg) de 25 a 240 °C a 5 °C/min, con una purga de nitrógeno de 50 ml/min en un recipiente cubierto de aluminio. Los resultados se vieron en la Figura 2.

25

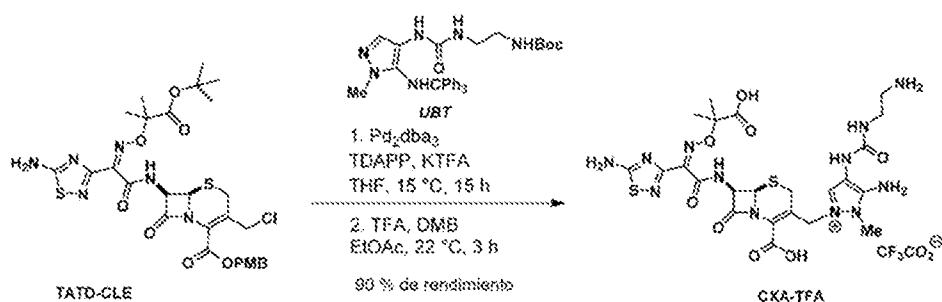
EJEMPLO 1



Los procesos para preparar los materiales de partida para preparar ceftolozano se muestran en la figura 6A y la figura 6B, y descrito en las patentes de Estados Unidos números 7.129.232 y 7.192.943, así como en Toda *et al.*, "Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins: Discovery of FR264205," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 4849-4852 (2008).

Se disolvieron TATD (70 g al 99 % en peso) y 1,0 equivalente de ACLE-HCl (86,09 g al 89,6 % en peso de base libre) en 525 ml de acetonitrilo a -10 °C. Se añadió piridina (19,91 g) seguida de 1,2 eq. de EDC HCl (48,26 g) en 3 porciones. La mezcla de reacción resultante se envejeció a -10 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con 350 ml de tolueno y 315 ml de una solución de ácido sulfúrico 0,5 M mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de -8 °C. La mezcla bifásica se calentó a 20-25 °C, se envejeció durante 15 minutos y luego se dejó reposar para dar dos capas. La capa orgánica se separó y se cargó con 315 ml de una solución de ácido sulfúrico 0,5 M mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla bifásica se envejeció a 25 °C durante 15 minutos y luego se dejó reposar para dar dos capas. La capa orgánica se separó y se cargó con 140 ml de una solución de cloruro de sodio al 10 % en peso y la mezcla resultante se envejeció a 30 °C durante 15 minutos. Luego se dejó sedimentar esta mezcla bifásica para dar dos capas. La capa orgánica resultante se separó y se cargó con 140 ml de una solución de cloruro sódico al 10 % en peso. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 15 minutos y luego se dejó sedimentar para dar dos capas. La capa orgánica final se separó y se concentró hasta un volumen de 455 ml. El lote se enfrió a 20 °C y se cargó con cristales semilla. La suspensión resultante se envejeció a 20 °C durante 2 horas. La suspensión se cargó con 959 ml de tolueno durante 8 horas y luego se envejeció a 20 °C durante 2 horas. Los cristales se recogieron, se lavaron con 210 ml de una solución de ACN al 5 % en volumen en tolueno seguido de 560 ml de tolueno. La torta se secó al vacío a 25 °C con barrido de nitrógeno durante 17 horas para dar TATD-CLE.

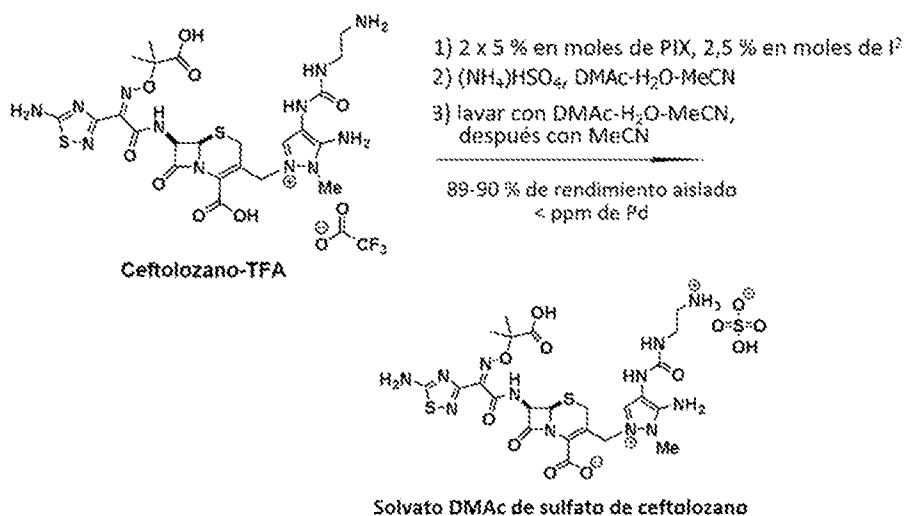
EJEMPLO 2



Se cargó en el reactor TATD-CLE (70,59 g al 85 % en peso), UBT (54,77 g), KTFA (20,51 g), TDAPP (3,10 g) y 570 ml de THF. La mezcla de reacción se cargó con Pd₂dba₃ (0,832 g) y se agitó a 15 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción resultante se inactivó con tioglicerol (0,962 g) y se concentró hasta un volumen de 300 ml. Se realizó un cambio de disolvente para eliminar THF añadiendo 540 ml de EtOAc a una velocidad constante durante la destilación para mantener un volumen constante de 300 ml. Después del cambio de disolvente, se cargaron EtOAc (450 ml), solka floc (3 g) y una solución de cloruro de sodio al 20 % en peso (180 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 30 minutos. El lote resultante se filtró y la capa orgánica se separó. Se añadió una solución de NaHSO₄ al 5 % en peso (180 ml) y la mezcla de extracción se agitó a 15 °C durante 30 minutos. Se dejó sedimentar la mezcla bifásica para dar dos capas. La capa orgánica se separó, se cargó con Aquaguard (4,5 g) y se agitó a 15 °C durante 2 horas. Luego se filtró la suspensión para eliminar el carbón y se concentró hasta un volumen de 300 ml. Se añadió DMB (156 ml) y el lote se concentró para dar un volumen de 300 ml. Se añadió TFA (416 ml) durante 1 hora y la mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se cargó con 834 ml de MTBE para dar una suspensión de color marrón claro. La suspensión resultante se calentó a 20 °C. El sólido se recogió, se lavó tres veces con MTBE (312 ml) y se secó al vacío con barrido de nitrógeno durante 17 horas para dar 94,5 g de ceftolozano-TFA (CXA-TFA).

EJEMPLO 3

Preparación de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3).



- Se combinaron ceftolozano-TFA (14,3 g al 56 % en peso) y 48 ml de agua:DMAc:acetonitrilo 2,5:1:2 v:v:v (50:19:31 p/p) y se agitaron a 15 °C para dar una suspensión. Se añadió en una porción sal potásica de ácido isopropilxántico (PIX) (0,104 g, 5 % en moles) y la suspensión de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 30 minutos. Se añadió una segunda porción de sal potásica de ácido isopropilxántico (0,104 g, 5 % en moles) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 30 minutos. Luego se añadió yodo (0,076 g, 2,5 % en moles) y la suspensión de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. Después se filtró la suspensión y la torta residual resultante se lavó con 8 ml de agua:DMAc:acetonitrilo 2,5:1:2. El filtrado y el lavado se combinaron y se enfriaron a 15 °C. Se añadió bisulfato de amonio (hidrogenosulfato de amonio) (1,449 g, 1,05 eq.) y se agitó a 15 °C durante 15 minutos. Se añadió acetonitrilo (12 ml), seguido del solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3) (0,08 g). La suspensión resultante se envejeció a 15 °C durante 3 horas. Luego se cargó acetonitrilo (100 ml) durante 10 horas y la suspensión resultante se envejeció a 15 °C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua:DMAc:acetonitrilo (2,5:1:13) seguido de acetonitrilo y luego se secaron al vacío con barrido de nitrógeno a 25 °C durante 17 horas para producir solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3B) (9,51 g, rendimiento del 89 %).

El patrón de difracción de rayos X en polvo del sulfato de ceftolozano cristalino Forma 3A (fase húmeda) se representa en la Figura 3 y los datos correspondientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Patrones de difracción de rayos X en polvo para sulfato de ceftolozano Forma 3A

Patrón (fase húmeda)		
Pos. [°Dos Theta]	distancia interplanar d [Å]	Rel. Int. [%]
9,11	9,71	44,1
9,41	9,34	39,7
12,77	6,93	64,9
13,39	6,61	22,5
15,78	5,62	22,8
17,54	5,06	54,9
18,87	4,70	31,3
21,74	4,09	48,6
24,03	3,70	100,0
24,63	3,62	71,7
25,69	3,47	60,2
26,92	3,31	43,4

El patrón de difracción de rayos X en polvo del sulfato de ceftolozano cristalino Forma 3B (fase seca) se representa en la Figura 4 y los datos correspondientes se resumen en la Tabla 2.

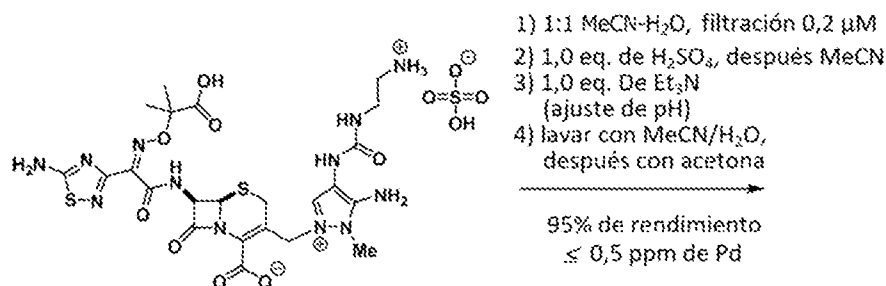
Tabla 2: Patrones de difracción de rayos X en polvo para sulfato de ceftolozano Forma 3B

Patrón (fase seca)		
Pos. [°Dos Theta]	distancia interplanar d [Å]	Rel. Int. [%]
9,13	9,68	73,4
10,96	8,07	23,4
12,93	6,85	47,8
15,95	5,58	45,7
17,69	5,01	28,7
19,04	4,66	38,8
20,96	4,24	79,0
22,54	3,94	95,2
24,05	3,70	100,0
24,84	3,58	55,2
25,47	3,50	21,4

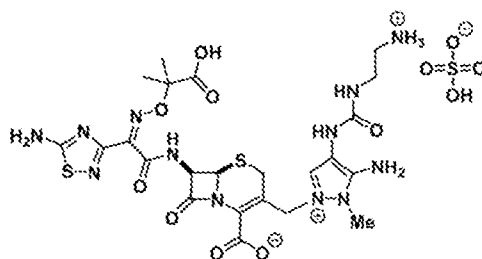
5

EJEMPLO 4

Preparación de sulfato de ceftolozano (Forma 2).



Solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (Forma 3)



Sulfato de ceftolozano (Forma 2)

10

Se disolvió solvato DMAc de sulfato de ceftolozano (50 g a 70,4 % en peso) en 317 ml de acetonitrilo:agua 1:1 (v:v) a 20 °C. El lote se enfrió a 15 °C y luego se cargó con ácido sulfúrico al 50 % en peso (10,3 g, 1,0 eq.). La temperatura interna se mantuvo entre 15 y 20 °C (pH = de 0,1 a 1,0). La solución resultante se filtró a través de un filtro de 0,22 µm y luego se enfrió a 12 °C. La mezcla de reacción se cargó con sulfato de ceftolozano (Forma 2 o una suspensión de la Forma 1) (0,35 g) y la suspensión resultante se envejeció a 12 °C durante 3 horas para dar un lecho de siembra. Se añadió acetonitrilo (405 ml) mediante una bomba de jeringa durante 10 horas a 12 °C y luego se envejeció durante 1 hora. Se cargó trietilamina (TEA) (5,33 g, 1,0 eq. 7,35 ml) para ajustar el pH (1,5 a 3) y la suspensión resultante se

15

envejeció durante 3 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetonitrilo:agua (4:1) seguido de acetona, para producir sulfato de ceftolozano (Forma 1), que luego se secó al vacío con un barrido de nitrógeno a 25 °C durante 17 horas para producir sulfato de ceftolozano (Forma 2) (39,3 g, rendimiento del 95 %).

5 EJEMPLO 5

Proceso de cristalización para fabricar sulfato de ceftolozano Forma 1: Caracterización de la filtración de la suspensión

Se realizaron mediciones de filtración de laboratorio en lodos cristalizados del sistema IPA/agua, como se describe en la patente de EE.UU. 7.129.232, y fuera del sistema acetonitrilo/agua. Se cristalizaron aproximadamente 30 gramos de hidrato de Forma 1 en cada sistema disolvente antes de la caracterización por filtración. Se utilizó un filtro Rosemund con tela Kavon 909 (porosidad de 5 µm) como medio filtrante. Se utilizó nitrógeno comprimido como fuente de presión. La masa de filtrado se recogió en función del tiempo utilizando una balanza conectada a una computadora con una adquisición de datos de 1 Hz. La presión se varió de 68,94-275,79 kPa (10-40 psig) durante el experimento en acetonitrilo/agua y la presión se varió de 68,94-413,68 kPa (10-60 psig) durante el experimento en IPA/agua. La Figura 5 representa el peso del filtrado en función del tiempo durante la filtración a presión para suspensiones preparadas a partir de 2-propanol/agua y acetonitrilo/agua. Tal como se muestra en la Figura 5, para una masa equivalente de cristales de la Forma 1 (~30 g), el material de la Forma 1 preparado a partir de acetonitrilo/agua (cristalizado a partir de la Forma 3 disuelta) tiene un ciclo de tiempo de filtración significativamente más corto (~0,8 h) que el material de la Forma 1 preparado a partir de 2- propanol/agua (~14 h para filtrar). El tiempo de filtración más corto para el material cristalizado en acetonitrilo/agua, en comparación con 2-propanol/agua, se debe a partículas más grandes preparadas a partir de acetonitrilo/agua y a la mayor densidad de la suspensión a partir de acetonitrilo/agua (es decir, hay menos filtrado que eliminar en las suspensiones preparadas a partir de acetonitrilo/agua en comparación con IPA/agua).

Tal como se describe en el presente documento, La forma 3A y/o 3B se pueden disolver y cristalizar en acetonitrilo: agua en condiciones ácidas para producir la Forma 1. Tras secar, la Forma 1 se convierte en la Forma 2. Este novedoso proceso de cristalización para formar sulfato de ceftolozano Forma 1 a partir de acetonitrilo/agua en condiciones ácidas produjo partículas significativamente más grandes. Este novedoso proceso de cristalización es también un proceso volumétricamente más productivo (mejora -2 veces) con respecto al proceso anterior (Método A). El proceso de la presente invención, que utiliza la cristalización de acetonitrilo/agua, produce partículas significativamente más grandes que el proceso de 2-propanol (IPA)/agua. Como resultado de partículas más grandes y una mayor eficiencia de volumen, el proceso tiene una tasa de filtración significativamente más rápida en comparación con los cristales de Forma 1 preparados con IPA/agua. La productividad volumétrica mejorada y la tasa de filtración más rápida de los cristales de Forma 1 preparados a partir de acetonitrilo/agua conducen a una capacidad de producción mejorada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma sólida de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0,2$) de 12,8, 17,5, 21,7, 24,0 y 24,6, medido en equipos que utilizan una fuente de radiación de Cu y un filtro de níquel.
- 10 2. La forma sólida del solvato DMAc de sulfato de ceftolozano de la reivindicación 1, que produce un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene difracciones adicionales en ángulos ($2\theta \pm 0,2$) de 9,4, 18,9, 24,0, 25,7 y 26,9, medido en equipos que utilizan una fuente de radiación de Cu y un filtro de níquel.
3. Una forma sólida de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0,2$) de 11,0, 21,0, 22,5 y 24,0, medido en equipos que utilizan una fuente de radiación de Cu y un filtro de níquel.
- 15 4. Un proceso para preparar una forma sólida de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
 - a) combinar ceftolozano TFA, agua, DMAc y un primer codisolvente para formar una suspensión;
 - 20 b) filtrar la suspensión para producir un filtrado;
 - c) combinar el filtrado y una fuente de sulfato;
 - d) añadir un segundo codisolvente y semillas de solvato de DMAc para producir un producto; y
 - e) filtrar el producto para obtener sólidos húmedos del solvato DMAc de sulfato de ceftolozano.
- 25 5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el primer codisolvente y el segundo codisolvente se seleccionan independientemente entre acetonitrilo, alcohol isopropílico y alcohol *terc*-amílico.
6. El proceso de la reivindicación 5, en donde tanto el primer codisolvente como el segundo codisolvente son acetonitrilo.
- 30 7. El proceso de la reivindicación 4, en donde la fuente de sulfato se selecciona entre hidrogenosulfato de amonio, sulfato de amonio, hidrogenosulfato de sodio, hidrogenosulfato de potasio, hidrogenosulfato de litio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.
- 35 8. Un proceso para preparar solvato DMAc de sulfato de ceftolozano de la reivindicación 3, que comprende las etapas de:
 - a) combinar ceftolozano TFA, agua, DMAc y un primer codisolvente para formar una suspensión;
 - b) filtrar la suspensión para producir un filtrado;
 - 40 c) combinar el filtrado y una fuente de sulfato;
 - d) añadir un segundo codisolvente y semillas de solvato de DMAc para producir un producto;
 - e) filtrar el producto para obtener sólidos húmedos de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano y
 - f) secar el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano para producir sólidos secos de solvato DMAc de sulfato de ceftolozano.
- 45 9. El proceso de la reivindicación 4, en donde se añaden yodo y un xantato a la suspensión de la etapa a).
10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el xantato es una sal potásica de ácido isopropilxántico.
- 50 11. Un proceso para preparar una forma sólida de sulfato de ceftolozano que comprende las etapas de:
 - a) combinar el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano de la reivindicación 1 o 3, acetonitrilo y agua para producir una solución;
 - b) cargar ácido sulfúrico en la solución;
 - 55 c) filtrar la solución y añadir cristales semilla de sulfato de ceftolozano para producir una suspensión;
 - d) añadir un antidisolvente a la suspensión;
 - e) añadir una base a la suspensión para ajustar el pH;
 - f) filtrar y lavar la suspensión con una mezcla de disolventes para producir cristales húmedos de sulfato de ceftolozano; y
 - 60 g) secar los cristales húmedos de sulfato de ceftolozano para producir una forma sólida de sulfato de ceftolozano.
12. El proceso de la reivindicación 11, en donde el antidisolvente se selecciona entre acetonitrilo, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-amílico, 1-propanol, etanol, alcohol *t*-butilico, dioxano, éter metil-*terc*-butilico (MTBE), THF y otros disolventes miscibles.
- 65 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el antidisolvente es acetonitrilo.

14. El proceso de la reivindicación 12, en donde la base cargada es trimetilamina.
15. El proceso de la reivindicación 12, en donde la mezcla de disolventes es una mezcla de agua y acetonitrilo
- 5 16. El proceso de la reivindicación 11, en donde los cristales húmedos de sulfato de ceftolozano se lavan con acetona antes de secar en la etapa g)
- 10 17. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de sulfato de ceftolozano y un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el sulfato de ceftolozano se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 15 (a) convertir el solvato DMAc de sulfato de ceftolozano de la reivindicación 1 en sulfato de ceftolozano;
(b) formar una solución de sulfato de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano y
(c) liofilizar la solución de sulfato de ceftolozano para obtener una composición de sulfato de ceftolozano liofilizada.
18. El proceso de la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica comprende además tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

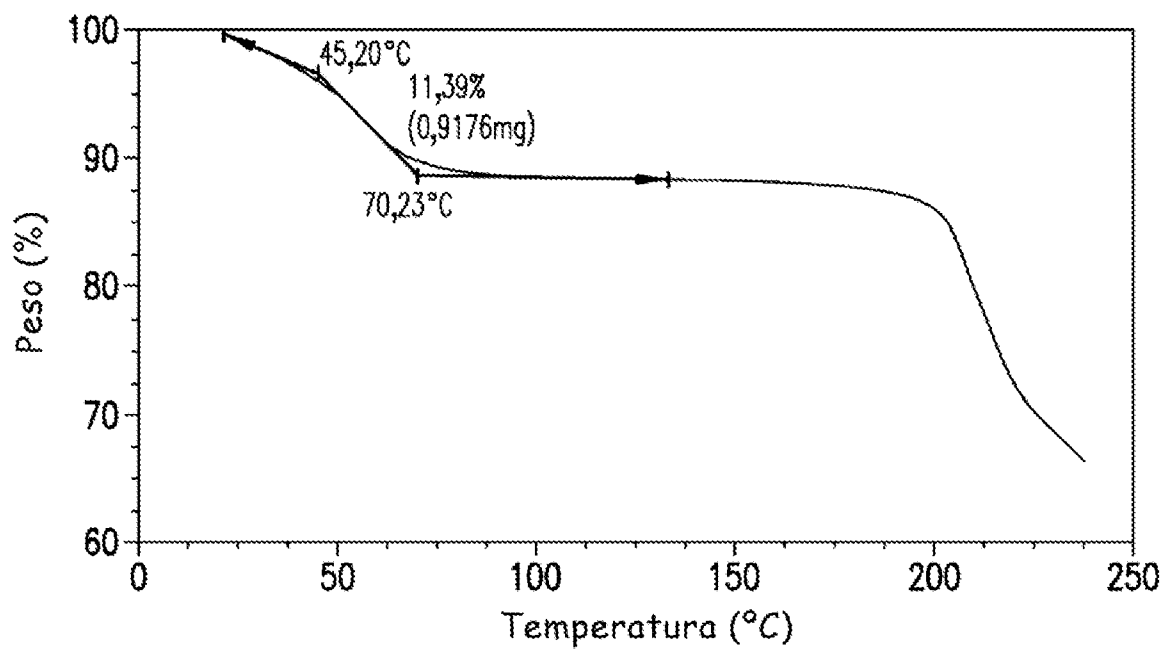


FIG.1

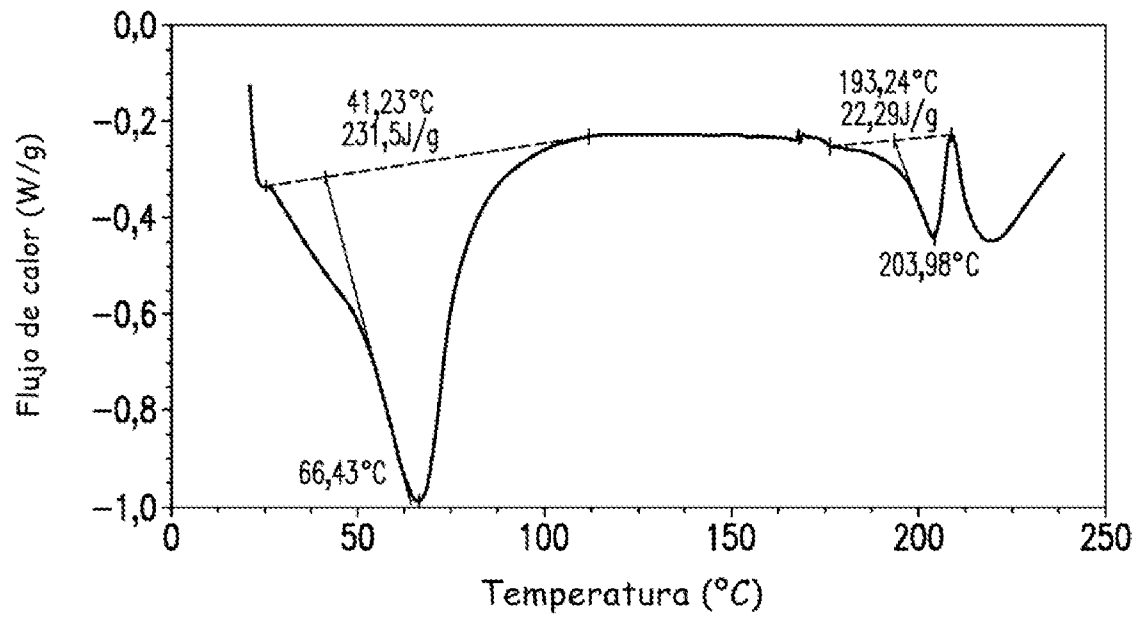


FIG.2

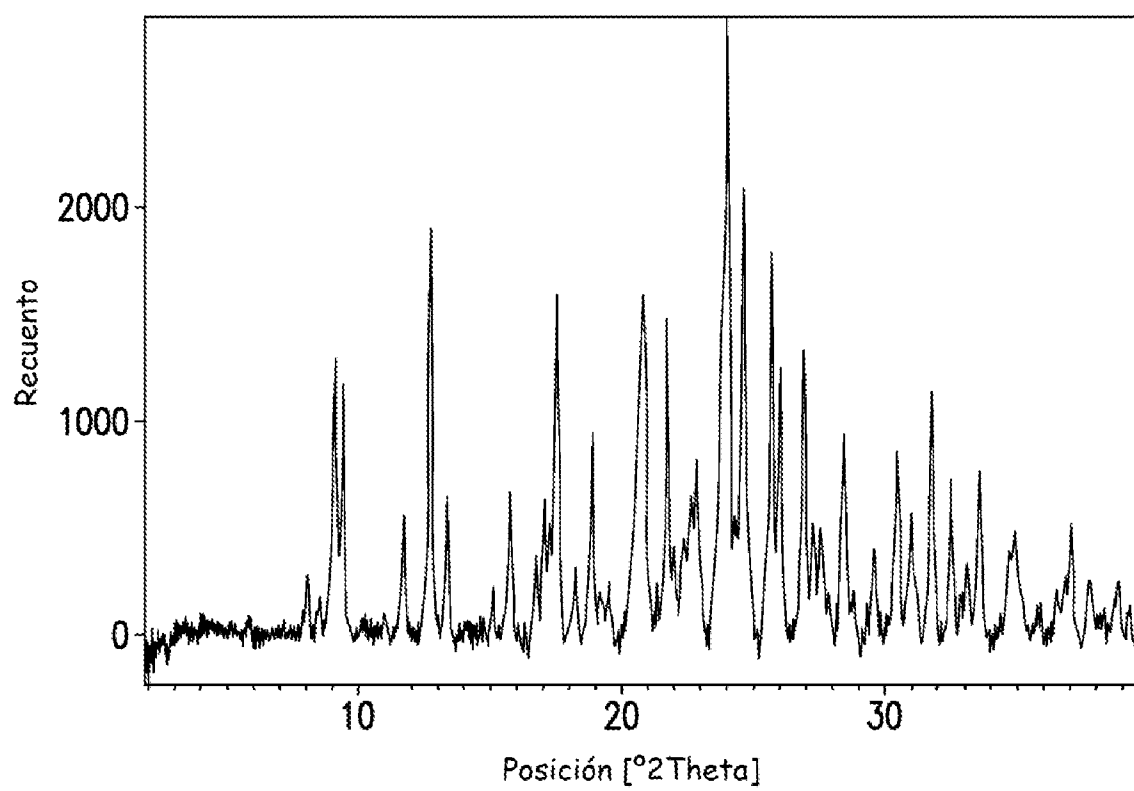


FIG.3

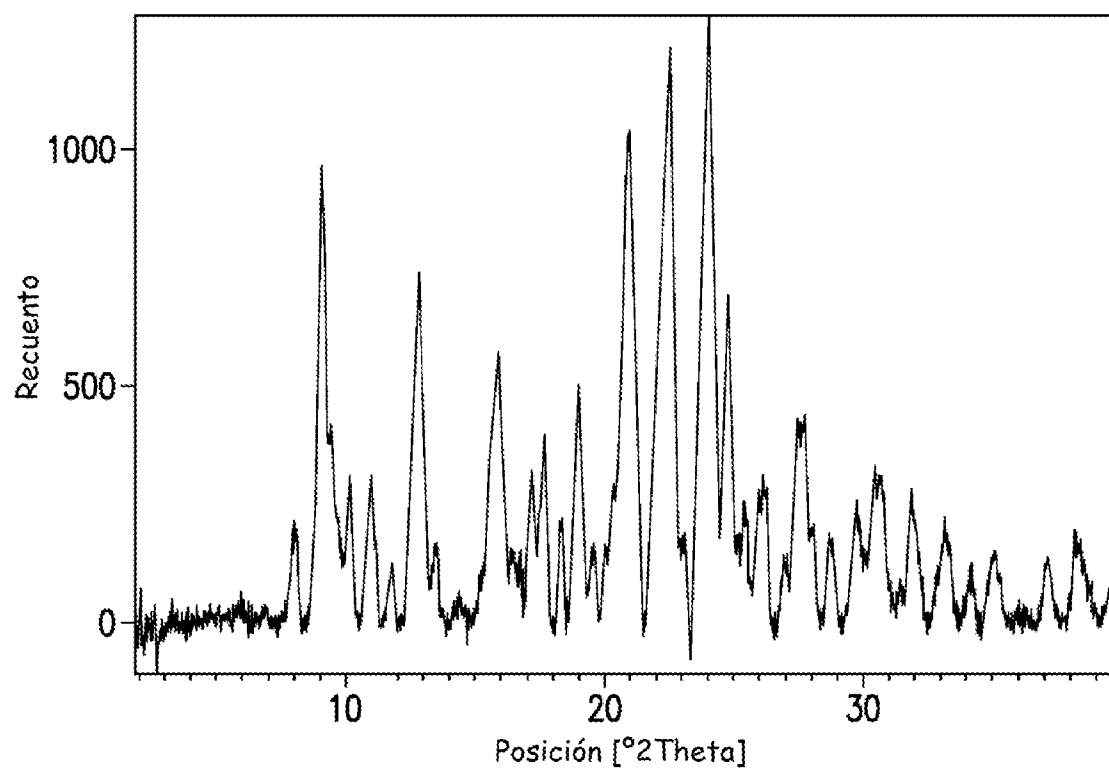


FIG.4

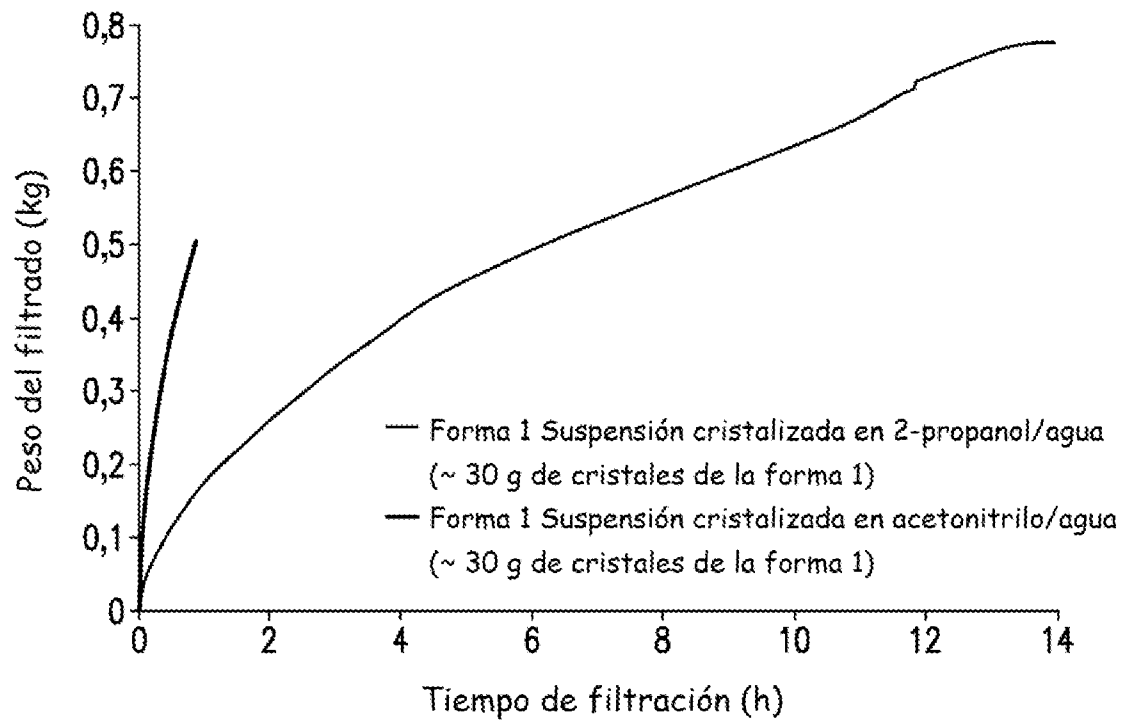


FIG.5

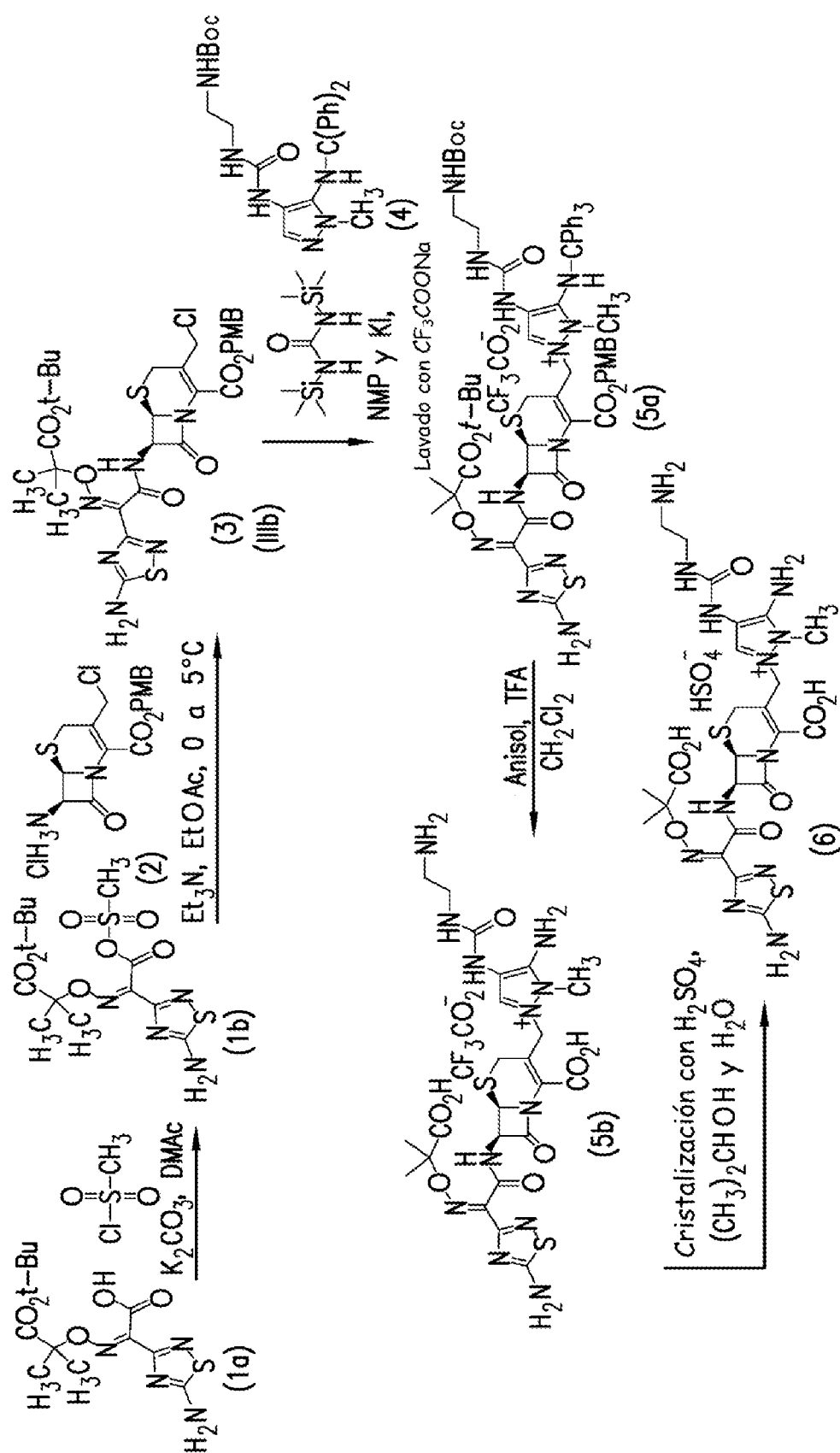


FIG. 6A

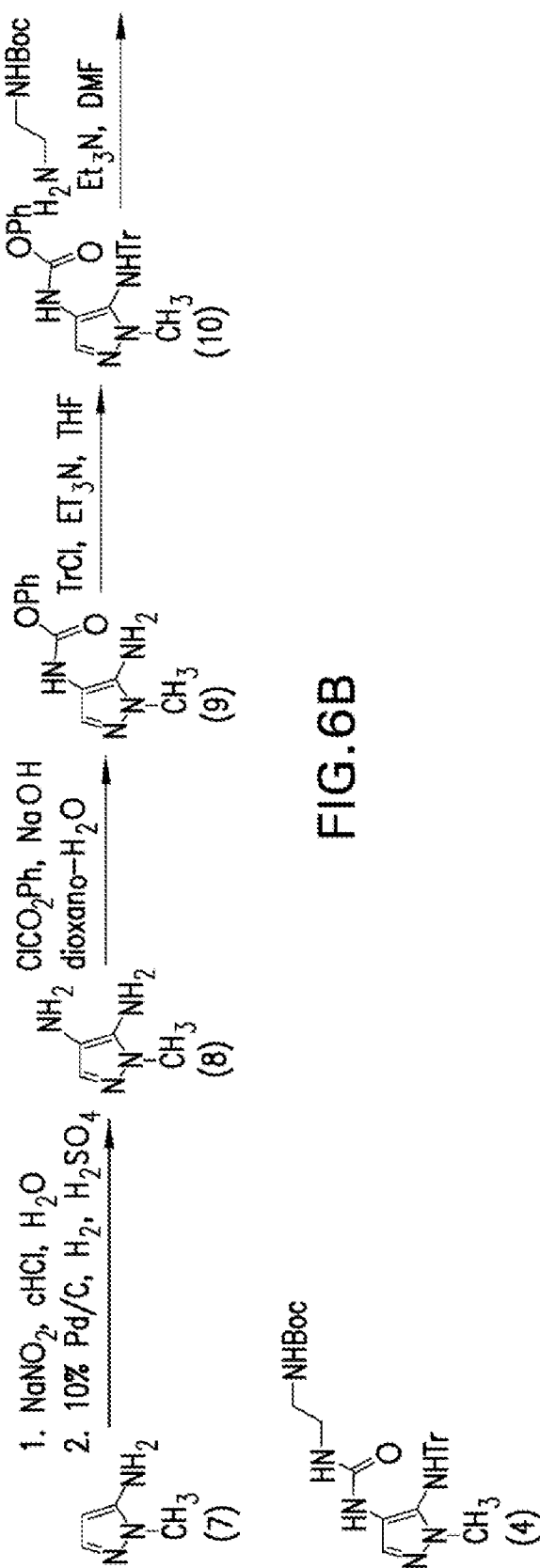


FIG.6B