

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 165**

51 Int. Cl.:

**C07J 13/00** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2006 E 06805540 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1945654**

54 Título: **Preparación de un antibiótico cristalino de ácido fusídico**

30 Prioridad:

**31.10.2005 US 731247 P**

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

**04.12.2015**

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)  
Industriparken 55  
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**JENSEN, JAN y  
ANDERSEN, NIELS RASTRUP**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 553 165 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

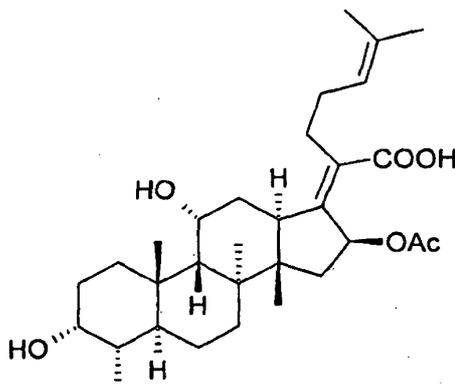
Preparación de un antibiótico cristalino de ácido fusídico

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una novedosa forma cristalina de ácido fusídico, con su preparación, composiciones farmacéuticas que la contienen, y con el uso de dicha forma cristalina de ácido fusídico que puede ser utilizada como medicamento en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Antecedentes de la invención

10 El ácido fusídico [CAS6990-06-3] [Nature, Vol. 193, No. 4819, p. 987, 1962] el cual puede ser aislado a partir del caldo de fermentación de *Fusidium coccineum*, es el compuesto más activo como antibiótico de los fusidanos y es el único fusidano utilizado clínicamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El ácido fusídico (Fucidin®) se utiliza clínicamente para el tratamiento de infecciones severas por estafilococos, particularmente en infecciones en huesos y articulaciones, tanto en la forma aguda como en la no tratable de la enfermedad (The Use of Antibiotics, 5th Ed., A. Kucers and N.McK. Bennett (Eds.), Butterworth 1997, pp. 580-587, y referencias citadas en las mismas.



15 Ácido fusídico

Aunque el ácido fusídico es lo más comúnmente usado contra estafilococos, también es utilizado contra varias otras especies gram-positivas. El valor clínico del ácido fusídico es debido a su eficiente distribución en los diversos tejidos, bajo grado de toxicidad y de reacciones alérgicas, y la ausencia de resistencia cruzada con otros antibióticos usados clínicamente. El ácido fusídico es usado ampliamente en terapia local para un cierto número de infecciones en la piel y el ojo causadas por estafilococos. Generalmente se da en combinación con antibióticos comunes tales como penicilinas, eritromicinas o clindamicina. También ha sido utilizado como una alternativa a la vancomicina para el control del *Clostridium difficile*. En comparación con los estafilococos, varios otros cocos gram-positivos son frecuentemente menos susceptibles al ácido fusídico. Como ejemplo, las especies de estreptococos generalmente son hasta 100 veces menos sensibles al ácido fusídico que los estafilococos [Kuchers et al.; supra]. Otras bacterias sensibles incluyen cocos anaeróbicos gram-positivos, tales como *Peptococos* y *Peptoestreptococos spp.*, bacterias aeróbicas o anaeróbicas grampositivas, tales como *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens*. Las bacterias gram-negativas son resistentes excepto *Neisseria spp.* y *Legionella pneumophila*. El fármaco es altamente potente contra *M.leprae* tanto intracelular como extracelular.

30 La forma sólida, tal como la forma cristalina, de una sustancia farmacéutica o de un ingrediente farmacéutico activo utilizado en formulaciones farmacéuticas o medicamentos, es importante con base en la solubilidad, tasa de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, y diferencias de estabilidad entre las diferentes formas sólidas. Así la existencia de diversas formas sólidas, tales como polimorfismo o pseudopolimorfismo puede afectar las propiedades de la calidad del producto farmacéutico.

35 Por lo tanto, una forma cristalina específica, que incluye solvatos e hidratos, puede ser preferible sobre otra. Adicionalmente ciertas formas pueden ser preferibles dependiendo de la formulación y/o aplicación específicas. Por ejemplo, las propiedades de un fármaco, tales como la tasa de disolución del ingrediente activo, pueden ser ajustadas

mediante la selección apropiada de una cierta forma cristalina, o mezclas de las mismas.

En una formulación farmacéutica comercial, el ácido fusídico es comercializado actualmente [véase Monographs in the European Pharmacopeia 5.0] como un hemihidrato, el cual es la única forma de hemihidrato que ha sido descrita.

5 La Patente GB 930,786 divulga sales de ácido fusídico con bases orgánicas e inorgánicas, solvatos de ácido fusídico, a saber un solvato con benceno y un solvato con metanol. Esta patente divulga adicionalmente una forma de ácido fusídico no especificada con bandas de absorción IR (KBr) a 1265, 1385, 1695, 1730 y 3450  $\text{cm}^{-1}$  y que tiene una rotación específica  $[\alpha]_D^{22}$  de menos 9 grados (solución al 1% en  $\text{CHCl}_3$ ) obtenible por cristalización del solvato con metanol del ácido fusídico, desde éter. Sin embargo, esta forma es distinta de la forma de la presente invención como es  
10 evidente en el espectro de IR representado en GB 930,786 el cual indica que esta forma realmente corresponde a la forma de hemihidrato comercializada actualmente.

También se han divulgado solvatos y sales de ácido fusídico en la Patente Británica GB 999,794. La Patente ES 2208110 divulga dos formas cristalinas libres de solventes de ácido fusídico denominadas Forma I y Forma II, y un hemihidrato cristalino llamado forma III el cual es idéntico al hemihidrato comercializado actualmente, respectivamente.  
15 Las formas cristalinas fueron identificadas y caracterizadas por espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X y puntos de fusión.

La Patente WO 96/03128 divulga tabletas que contienen una forma de sal de sodio del ácido fusídico y la WO 86/03966 describe una composición en gel oftálmico que comprende una forma indefinida de un ácido fusídico suspendido.

Resumen de la invención

20 La presente invención provee sorprendentemente una novedosa forma cristalina de ácido fusídico y un proceso para la preparación de dicho ácido fusídico cristalino.

En un aspecto, esta invención se relaciona con ácido fusídico cristalino caracterizado por exhibir una o más de las siguientes características a)-f), respectivamente:

25 a) un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de intensidad en 3008, 2937, 2871, 1725, 1707, 1666, 1651, 1468, 1379, 1348, 1195, 1078, 1032, 972, 917, 792, 745, 696, 612, 569, 547, 527, 463, 175, 120, u 86 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente;

b) un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de reflectancia total atenuada a 3644, 3489, 2992, 2937, 2871, 1722, 1708, 1442, 1381, 1352, 1283, 1255, 1218, 1204, 1175, 1149, 1109, 1069, 1048, 1028, 962, 941, 917, 851, 828, 791, 750, 690, o 656 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente;

30 c) un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de absorbancia a 10414, 8373, 7115, 6846, 6503, 5824, 4996; 4889, 4831, 4680, 4365, 4306, o 4067 ( $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente;

d) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) que exhibe uno o más de los siguientes ángulos de reflexión  $2\theta$  ( $\pm 0.1$ ) a 7.2, 9.3, 9.9, 12.6, 13.1, 14.3, 14.7, 14.9, 15.4, 16.7, 17.9, 18.1, 18.5, 18.9, 19.5, 20.8, 21.8, 22.7, 23.5, 24.0, 24.4, 25.3, 26.0, 26.6, 26.8, 28.2, 28.9, o 29.7, respectivamente;

35 e) un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS que exhibe una o más de las siguientes resonancias a 173.9, 169.3, 146.1, 137.0, 133.3, 120.6, 76.2, 71.1, 69.1, 49.7, 49.4, 45.0, 39.9, 38.5, 36.9, 35.8, 34.5, 32.7, 30.9, 29.5, 28.0, 26.5, 20.7, 20.0, 18.0, o 16.9 ( $\pm 0.5$ ) ppm, respectivamente; o

40 f) uno o más de los siguientes datos experimentales de difracción de rayos X en cristal individual: sistema cristalino = monoclinico, grupo espacial = P21, a [Å] = 12.2, b [Å] = 8.0, c [Å] = 13.9,  $\alpha$  [°] = 90  $\beta$  [°] = 94,  $\gamma$  [°] = 90, volumen de celda [Å<sup>3</sup>] = 1360, o Z = 2, respectivamente.

En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con ácido fusídico cristalino aislado, de la presente invención, tal como se definió más arriba el cual tiene una pureza polimórfica de al menos 80%, tal como 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%.

En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con ácido fusídico aislado, de la presente invención, tal como se definió

más arriba el cual tiene un grado de cristalinidad de al menos 80%, tal como 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%.

5 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con una mezcla o composición de formas cristalinas de ácido fusídico, que incluye pseudopolimorfos de ácido fusídico, que comprenden ácido fusídico cristalino de la presente invención como se definió más arriba.

En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con una mezcla o una formulación que comprende ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba el cual comprende adicionalmente ácido fusídico hemihidrato cristalino.

10 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con el uso de ácido fusídico de la presente invención para la manufactura de ácido fusídico hemihidrato.

En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico hemihidrato cristalino, comprendiendo dicho método la etapa de cristalizar ácido fusídico de la presente invención en un solvente o mezcla de solventes adecuados.

15 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con ácido fusídico cristalino como se definió más arriba para uso en terapia.

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende ácido fusídico cristalino como se describió más arriba junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con el uso de ácido fusídico cristalino como se describió más arriba para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de infecciones.

20 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino tal como se describió más arriba, comprendiendo dicho método la etapa de desolvatar ácido fusídico hemihidrato, por ejemplo, en un solvente adecuado o mezclas de tales solventes.

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino tal como se describió más arriba, comprendiendo dicho método las etapas de

25 e) disolver ácido fusídico en acetonitrilo, acrilonitrilo, adiponitrilo, benzonitrilo, propanonitrilo, o mezcla de dichos solventes, opcionalmente con calentamiento;

f) enfriar o concentrar la solución obtenida en la etapa a);

g) permitir que el ácido fusídico cristalino de la presente invención cristalice;

h) aislar el ácido fusídico cristalino de la presente invención.

30 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino tal como se describió más arriba, comprendiendo dicho método las etapas de

j) mezclar ácido fusídico con un solvente en el cual el ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba es esencialmente insoluble o ligeramente soluble.

35 k) almacenar o agitar la mezcla obtenida en la etapa j) opcionalmente con calentamiento seguido por enfriamiento, hasta que se obtiene una suspensión en la cual los cristales suspendidos consisten esencialmente de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba;

l) aislar el ácido fusídico cristalino como se describió más arriba, de la suspensión.

40 En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para preparar una formulación farmacéutica, comprendiendo dicho método la etapa de mezclar ácido fusídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones indicadas anteriormente con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 es una gráfica que muestra el espectro Raman (FT-NIR-Raman) del ácido fusídico cristalino de la presente invención. El eje Y muestra la intensidad Raman y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- 5 La figura 2 es una gráfica que muestra el espectro infrarrojo (FTIR-ATR) del ácido fusídico cristalino de la presente invención. El eje Y muestra las unidades de reflectancia total atenuada y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- La figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) del ácido fusídico cristalino de la presente invención. El eje Y muestra la absorbancia y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- La figura 4 muestra el difractograma en polvo de rayos X (XRD) del ácido fusídico cristalino de la presente invención. El eje Y muestra la intensidad absoluta y el eje X el ángulo  $2\theta$ .
- 10 La figura 5 muestra una gráfica ORTEP de la forma del ácido fusídico de la presente invención.
- La figura 6 muestra el espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS del ácido fusídico cristalino de la presente invención.
- La figura 7 es una gráfica que muestra el espectro Raman (FT-NIR-Raman) del ácido fusídico hemihidrato cristalino. El eje Y muestra la intensidad Raman y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- 15 La figura 8 es una gráfica que muestra el espectro infrarrojo (FTIR-ATR) del ácido fusídico hemihidrato cristalino. El eje Y muestra las unidades de reflectancia total atenuada y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- La figura 9 es una gráfica que muestra el espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) del ácido fusídico hemihidrato cristalino. El eje Y muestra la absorbancia y el eje X el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).
- 20 La figura 10 muestra el difractograma en polvo de rayos X (XRD) del ácido fusídico hemihidrato cristalino. El eje Y muestra la intensidad absoluta y el eje X el ángulo  $2\theta$ .

Descripción detallada de la invención

- 25 La cristalización es una técnica bien conocida para la purificación de compuestos químicos y para obtener una forma cristalina deseada de compuestos químicos. Sin embargo, es bien conocido que la cristalización de polimorfos es afectada por un cierto número de efectos y el mecanismo de estos efectos no es conocido y la relación cuantitativa entre los factores operacionales y las características de cristalización de los polimorfos no está entendida claramente.
- El proceso de cristalización de cristales polimorfos está compuesto de nucleación competitiva, crecimiento y la transformación desde una forma metaestable a una estable. Para cristalizar selectivamente polimorfos, el mecanismo de cada etapa elemental en el proceso de cristalización necesita estar en relación clara con las condiciones operacionales y los factores de control claves (Crystal Growth & Design, 2004, Vol. 4, No.6, 1153-1159).
- 30 Se considera actualmente que la forma novedosa no solvatada y anhidra cristalina del ácido fusídico de la presente invención tal como se describe más arriba representa una forma polimórfica más estable termodinámicamente. Se prefieren generalmente formas cristalinas más estables termodinámicamente de los productos farmacéuticos puesto que no se transforman en otras formas cristalinas durante el proceso de manufactura o en la formulación final del fármaco [Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 1998, 164-208].
- 35 En un estudio de estabilidad estándar comparativo de seis meses utilizado para ingredientes farmacéuticos activos con formas conocidas de ácido fusídico incluyendo el hemihidrato comercializado actualmente, la forma de ácido fusídico de la presente invención demostró ser la forma más estable:

Forma cristalina	Ensayo por HPLC* (% de origen)	Total de impurezas (%)
Ácido fusídico de la presente invención	99.2	0.1
Ácido fusídico hemihidrato	87.7	8.7

Ácido fusídico forma I de ES 2208110	98.2	1.0
Ácido fusídico forma II ES 2208110	88.2	5.2
*Columna: LiChrospher 100 RP-18 5 µm, 125x4 mm, Fase móvil: MeCN: MeOH: 0.05 M H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (60:10:30), Tasa de flujo: 1,2 ml/minuto, Longitud de onda del detector: 235 nm, Horno de columna: 25°C, Volumen de inyección: 10 µl		

Tabla 1

Ensayo de estabilidad (6 meses después de almacenamiento a 40°C) para diferentes formas polimórficas de ácido fusídico

5 El ácido fusídico en bruto, tal como el ácido fusídico de grado técnico, puede ser preparado por métodos bien conocidos en la literatura mediante fermentación. Los métodos para la preparación de ácido fusídico y su aislamiento y purificación han sido descritos anteriormente, por ejemplo, en la Patente ES 2204331 o en ES 2208110, en la Patente de los Estados Unidos 3,072,531, en GB 930,786, en la Patente Danesa 99802, de W.O. Godtfredsen et al. en Tetrahedron 1962, Vol 18, pp. 1029-1048 o en Process Biochemistry, December 1969, o en Biotechnology of Industrial Antibiotics, E.J. Vandamme Ed., Marcel Dekker, Inc., New York & Basel 1984, pp 427-449.

10 El ácido fusídico hemihidrato cristalino puede ser preparado disolviendo ácido fusídico crudo o en bruto en etanol para dar una solución, tal como una solución de 20-30% (p:v) de ácido fusídico, seguido por buena mezcla de dicha solución con agua en una relación de 0.9-1.1 a través de alimentación paralela y controlada de ambas soluciones a un contenedor a 23-28°C, de tal forma que se generan esas partículas cristalinas.

15 Los tiempos de precipitación y nucleación pueden ser variados ajustando la concentración de soluto, las tasas de flujo de la solución y el agua antisolvente, y la temperatura del solvente y el antisolvente. La mezcla puede reposar después de la transferencia completa, opcionalmente con mezclado, por ejemplo para completar el proceso de cristalización o para permitir el crecimiento de los cristales más grandes al coste de los más pequeños con el fin de alcanzar una distribución de tamaño de cristal preferida (redisolución). Preferiblemente la solución de ácido fusídico es filtrada antes de la mezcla con agua puesto que esto eliminará cualquier partícula extraña y cristales de siembra indeseados tales como semillas inadvertidas. Preferiblemente la solución y el antisolvente son transferidos en porciones iguales una con respecto al otro lo que significa que la solución y el antisolvente son mezclados a una relación esencialmente constante. La tasa a la cual tiene lugar la cristalización depende de la tasa de dosificación. Preferiblemente la transferencia de solución y agua es continua y esencialmente lineal. Las partículas de ácido fusídico hemihidrato cristalino pueden ser aisladas por técnicas simples, por ejemplo filtración y/o por centrifugación, preferiblemente por filtración. La siembra de la mezcla de cristalización puede no ser necesaria para obtener los cristales de hemihidrato deseados. Esto puede deberse al hecho de que la cristalización bajo las condiciones anteriores ocurre como una nucleación espontánea de la forma cristalina cinéticamente favorecida. Sin embargo, la siembra con cristales de hemihidrato, dependiendo de las condiciones de proceso, puede ser utilizada para mejorar las propiedades físicas de los cristales de hemihidrato, tal como el tamaño del cristal.

30 El ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba puede ser preparado disolviendo ácido fusídico, tal como ácido fusídico hemihidrato como se describió más arriba, bien sea totalmente, para dar una solución, o parcialmente, para dar una suspensión o pasta, opcionalmente con calentamiento, en un solvente apropiado, tal como hasta el punto de ebullición del solvente usado. Cuando se usa un solvato o un hidrato, el proceso se considera como un proceso de desolvatación en donde el solvente o el agua hidratada son eliminados. Un solvente apropiado incluye un solvente que por ejemplo es capaz de disolver dicho ácido fusídico hemihidrato, u otra forma del ácido fusídico de partida respectivamente, y en el cual el ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba es esencialmente insoluble o ligeramente soluble. La suspensión o solución puede ser calentada adicionalmente o mantenida a la temperatura elevada después del proceso de disolución dependiendo del solvente usado. Esto puede asegurar que, por ejemplo, si se obtuvo una suspensión, la transformación a la forma de ácido fusídico anhidro de la presente invención puede completarse más rápidamente. Dependiendo del solvente usado y la temperatura, el ácido fusídico cristalino de la presente invención puede precipitar desde la solución, o, después de un cierto tiempo, los cristales suspendidos pueden consistir esencialmente de la forma de ácido fusídico de la presente invención. Típicamente la transformación, o la desolvatación respectivamente, pueden terminarse después de 3-4 horas en mezclas de alcoholes y agua, tal como metanol o etanol y agua, a 50°C, o después de 2-3 horas en las mismas mezclas a 60°C o 70°C. Pueden utilizarse enfriamiento o evaporación de solvente para inducir la precipitación o para potenciar el rendimiento del producto, el cual puede ser aislado por ejemplo por filtración. Además el ácido fusídico cristalino de la presente invención puede ser preparado por cristalización desde un solvente adecuado, tal como un

5 solvente seleccionado de la lista consistente de acetonitrilo, acrilonitrilo, adiponitrilo, benzonitrilo y propanonitrilo, o mezclas de dichos solventes, en donde dicho ácido fusídico es disuelto, usualmente con calentamiento, tal como hasta el punto de ebullición de dichos solventes y en donde el ácido fusídico de la presente invención cristaliza, usualmente después de enfriamiento de la solución, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a 5-30°C, por ejemplo 10-15°C, por ejemplo 20-25°C, o después de concentrar la solución, por ejemplo por evaporación del solvente. Puesto que el ácido fusídico es disuelto en esencia usualmente antes del proceso de cristalización, cualquier forma sólida o forma cristalina del ácido fusídico puede ser utilizada como material de partida, incluyendo pero no limitado a todos los polimorfos, solvatos o mezclas de los mismos descritos en esta solicitud o en las referencias citadas aquí.

10 Adicionalmente el ácido fusídico cristalino de la presente invención puede ser preparado mezclando ácido fusídico, incluyendo cualquier polimorfo, o mezclas de los mismos, con un solvente en el cual el ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba es esencialmente insoluble o ligeramente soluble tales como agua, etanol, una mezcla de metanol y agua, acetonitrilo, formiato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

15 La mezcla puede ser bien una solución o una suspensión dependiendo de la solubilidad de la forma sólida de partida, la cantidad de solvente (concentración) y/o la temperatura. Con el tiempo, por ejemplo por almacenamiento, preferiblemente con agitación, puede formarse la forma cristalina más termodinámicamente estable de la presente invención, la cual puede ser aislada desde la suspensión por ejemplo por filtración. El tiempo necesario para completar la transformación puede variar dependiendo de la temperatura, la forma sólida inicial, por ejemplo forma cristalina, el solvente, etc. Para potenciar la transformación del cristal, la suspensión puede ser calentada, tal como al punto de ebullición del solvente seguida por enfriamiento, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo a 5-30°C, por ejemplo 10-15°C, por ejemplo 20-25°C, para incrementar la cantidad del ácido fusídico precipitado de la presente invención, el cual puede ser retirado por filtración.

20 En vez de calentar y enfriar, la cristalización puede lograrse concentrando una solución diluida a cualquier punto por encima de una concentración a la cual ocurre la cristalización.

25 Pueden utilizarse ventajosamente mezclas de una o más formas cristalinas del mismo ingrediente farmacéuticamente activo con el fin de alcanzar un cierto perfil de liberación desde una formulación debido a variaciones de las solubilidades y los perfiles de disolución de las diversas formas cristalinas. Por lo tanto, las propiedades fisicoquímicas, tales como la biodisponibilidad de una formulación pueden ser ajustadas mediante mezcla apropiada de diversas formas cristalinas con el fin de lograr una composición con propiedades optimizadas, tales como formulaciones para liberación sostenida.

#### Realizaciones

30 En un aspecto más específico, esta invención se relaciona con una mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico, que comprenden ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba, en donde la mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico consiste esencialmente de ácido fusídico hemihidrato cristalino.

35 En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con una mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico, que comprenden ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, en donde la mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico comprende un ácido fusídico cristalino caracterizado por exhibir una o ambas de las siguientes características t) o u):

t) un espectro de infrarrojo (FT-IR) (KBr) que tiene una o más bandas significativas a aproximadamente 973, 1253, 1377, 1721, o 3559 ( $\pm 3\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente; o

40 u) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) con uno o más picos característicos de intensidad que exceden 20% con respecto al pico más grande, ocurriendo a valores  $2\theta$  ( $\pm 0.1$ ) de aproximadamente 2.1, 6.8, 9.4, 10.4, 11.8, 12.8, 13.7, 14.2, 15.8, 17.3, 18.5, o 22.9, respectivamente.

45 En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con una mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico que comprenden ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, en donde la mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico comprenden ácido fusídico cristalino caracterizado por exhibir una o ambas de las siguientes características v) o w):

v) un espectro de infrarrojo (FT-IR) (KBr) que tiene una o más bandas significativas a aproximadamente 976, 1255, 1377, 1697, 1721 ( $\pm 3\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente; o

w) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) con uno o más picos de intensidad característicos que exceden 20% con respecto al pico más grande, ocurriendo a valores  $2\theta$  ( $\pm 0.1$ ) de aproximadamente 8.8, 11.5, 13.6, 14.4, o 17.4, respectivamente.

5 Cualquier mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico, que comprende ácido fusídico cristalino de la presente invención descritas aquí pueden comprender adicionalmente otros componentes o ingredientes, incluyendo ácido fusídico no cristalino o derivados de ácido fusídico.

El ácido fusídico cristalino caracterizado por exhibir una o ambas de las características t) o u), v) o w), respectivamente, o ácido fusídico hemihidrato cristalino puede ser preparado de acuerdo con los métodos divulgados en la Patente ES 2208110.

10 En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con una mezcla de formas cristalinas de ácido fusídico, la cual comprende 70-99.99 (% molar), por ejemplo 90-99.9 (% molar), tales como 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, o 99.9 (% molar), de ácido fusídico hemihidrato cristalino, que comprende adicionalmente 0.01-30 (% molar), por ejemplo 0.1-10 (% molar), tales como 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 15 28, 29, o 30 (% molar), de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con un polimorfo del ácido fusídico el cual está caracterizado por exhibir un ángulo de reflexión ( $2\theta$ ) a 22.7 ( $\pm 0.1$ ) excediendo en 30% con respecto al pico de intensidad más grande en un difractograma en polvo de rayos X (XRD) y la ausencia de ángulos de reflexión ( $2\theta$ ) en un difractograma en polvo de rayos X (XRD) en el rango de 10.2-12.0 ( $\pm 0.1$ ) excediendo en 5% con respecto al pico de intensidad más grande, y/o el cual se caracteriza por la ausencia de un pico de intensidad a 1743 ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) excediendo en 10% con respecto al pico de intensidad más grande en un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR). 20

El ácido fusídico cristalino de la presente invención es útil para tratar, evitar o mejorar infecciones en un paciente, incluyendo un mamífero, y en particular un paciente humano. Animales que pueden ser tratados con un compuesto de la invención incluyen, más específicamente, animales domésticos tales como caballos, vacas, cerdos, ovejas, aves, peces, 25 gatos, perros y animales de zoológico. El ácido fusídico cristalino de la presente invención puede ser particularmente útil en el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como infecciones de la piel o infecciones secundarias de la piel, o infecciones del ojo. El ácido fusídico cristalino de la presente invención puede ser útil adicionalmente en el tratamiento de abscesos simples, lesiones impetiginosas, furúnculos, o celulitis. El ácido fusídico cristalino de la presente invención puede ser particularmente útil para el tratamiento, por ejemplo, el tratamiento tópico de infecciones superficiales contagiosas de la piel, tales como impétigo no bulloso (o impétigo contagioso), o impétigo bulloso. Consecuentemente la presente invención provee un método para tratar, evitar o mejorar infecciones bacterianas, comprendiendo el método 30 administrar a un paciente una cantidad efectiva del ácido fusídico cristalino, opcionalmente junto con otro compuesto terapéuticamente activo. Ejemplos de tales otros compuestos terapéuticamente activos incluyen antibióticos, tales como  $\beta$ -lactamas, tales como penicilinas (fenoximetil penicilina, bencilpenicilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, flucloxacilina, piperacilina y mecelinam), cefalosporinas (cefalexin, cefalotin, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon y cefuroxim), monobactamas (aztreonam) y carbapenemos (meropenem); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina); polimixinas (colistina); tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y limeciclina); aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y netilmicina); fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina); clindamicina, lincomicina, teicoplanina, vancomicina, oxazolidonas (linezolid), 35 rifamicina, metronidazol y ácido fusídico. Otros compuestos que pueden ser combinados ventajosamente con un compuesto de la invención, especialmente para tratamiento tópico, incluyen por ejemplo corticosteroides, tales como hidrocortisona, betametasona-17-valerato y triamcinolona acetona. El ácido fusídico cristalino y los otros compuestos pueden ser administrados bien sea concomitantemente o secuencialmente. 40

El ácido fusídico cristalino de la presente invención es útil adicionalmente para la prevención o profilaxis de infecciones bacterianas en animales y por lo tanto es útil durante la crianza de animales domésticos, tales como mamíferos, tales como caballos, vacas, cerdos, ovejas, aves, peces, gatos, perros y animales de zoológico. 45

Para uso en terapia, el ácido fusídico cristalino de la presente invención está típicamente en la forma de una composición farmacéutica. La invención se relaciona por lo tanto con una composición farmacéutica que comprende ácido fusídico cristalino descrito aquí, opcionalmente junto con otros compuestos terapéuticamente activos, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser nocivo para el receptor del mismo. Convenientemente, el ingrediente activo comprende de 0.05-99.9% en peso de la formulación. Las formulaciones incluyen por ejemplo aquellas en una forma adecuada para administración oral (incluyendo liberación sostenida o temporizada), rectal, parenteral 50

(incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, nasal o bucal. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en una forma de unidad de dosificación y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo, como se divulga en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un portador líquido o con un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformar el producto hasta la formulación deseada. Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de unidades discretas como cápsulas, saquitos, tabletas o tabletas bucales, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en la forma de un polvo o gránulos; en la forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en la forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales aceites pueden ser aceites comestibles, tales como por ejemplo aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los ingredientes activos pueden ser administrados también en la forma de un bolus, electuario o pasta. Una tableta puede ser hecha por compresión o moldeo del ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas por compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglomerante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma acacia, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares. Un lubricante tal como por ejemplo oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio o similares. Un agente de desintegración tal como, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona o similares o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas por moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del ingrediente activo pulverizado y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte. Las formulaciones para administración rectal pueden estar en la forma de supositorios en los cuales el compuesto de la presente invención es mezclado con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilén glicol o ésteres de ácidos grasos de polietilén glicoles, mientras que los elixires pueden ser preparados utilizando palmitato de miristilo. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación oleosa o acuosa estéril de los ingredientes activos, la cual es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica o solución reguladora. La formulación puede ser esterilizada convenientemente por ejemplo por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, adición de un agente esterilizador a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposómicas tal como se divulgan por ejemplo en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, también son adecuadas para administración parenteral. Alternativamente, el ácido fusídico hemihidrato cristalino puede ser presentado como una preparación estéril, sólida, por ejemplo un polvo liofilizado, el cual es disuelto fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes del uso. Las formulaciones transdérmicas pueden estar en la forma de un apósito o un parche. Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los ingredientes activos, los cuales pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en la forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o sistemas poliméricos biodegradables, por ejemplo como los divulgados en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989, también pueden ser utilizados para presentar el ingrediente activo para administración oftálmica. Las formulaciones adecuadas para administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, una aplicación, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones en polvo, autopropelentes y asperjables, tales como aerosoles y atomizadores. Tales formulaciones están divulgadas en mayor detalle en por ejemplo Modern Pharmaceutics, 2nd ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), página 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 3th ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), página 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 10, J Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), página 191-221, Marcel Dekker, New York. Además de los ingredientes antes mencionados, las formulaciones de un compuesto de ácido fusídico hemihidrato cristalino pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyentes, reguladores, agentes saborizantes, colorantes, agentes con actividad superficial, espesantes, conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsificantes y similares.

Las formulaciones parenterales son en particular útiles en el tratamiento de condiciones en las cuales es deseable una respuesta rápida al tratamiento. En la terapia continua de pacientes que sufren de enfermedades infecciosas, las tabletas o cápsulas pueden ser la forma apropiada de preparación farmacéutica obedeciendo al efecto prolongado obtenido cuando el fármaco es dado oralmente, en particular en la forma de tabletas de liberación sostenida.

Como se sugiere más arriba, la composición puede contener otros componentes terapéuticamente activos, los cuales pueden ser administrados apropiadamente junto con los compuestos de la invención en el tratamiento de enfermedades infecciosas, tales como otros antibióticos, en particular antibióticos tales que pueden potenciar la actividad y/o evitar el desarrollo de resistencia. Los corticosteroides también pueden ser incluidos beneficiosamente en las composiciones de la presente invención. En particular, dichos otros componentes activos pueden incluir beta-lactamas, tales como penicilinas (fenoximetilpenicilina, bencil penicilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, flucloxacilina, piperacilina y mecelinam), cefalosporinas (cefalexina, cefalotina, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriazon y cefuroxim), monobactamas (aztreonam) y carbapenemos (meropenem); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina); polimixinas (colistina); tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y limeciclina); aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y netilmicina); fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina); clindamicina, lincomicina, teicoplanina, vancomicina, oxazolidonas (linezolid), rifamicina, metronidazol y ácido fusídico. Otros compuestos que pueden ser combinados ventajosamente con los compuestos de la invención, especialmente para tratamientos tópicos, incluyen, por ejemplo corticosteroides, tales como hidrocortisona, betametasona-17-valerato y triamcinolona acetona.

El otro compuesto terapéuticamente activo puede estar en los mismos contenedores o en otros separados adaptados para administración concomitante o secuencial de dichos compuestos terapéuticamente activos.

El tratamiento de enfermedades infecciosas involucra frecuentemente la determinación de si dicha enfermedad es resistente o refractaria al tratamiento, antes de que el tratamiento sea, en efecto, iniciado. A manera de ejemplo, pueden tomarse del paciente muestras que contengan el microbio infeccioso, por ejemplo, sangre u orina, después de lo cual la muestra es cultivada y expuesta al tratamiento para determinar si dicho organismo infeccioso responde al tratamiento. De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee un método para identificar compuestos efectivos contra un microorganismo, comprendiendo el método administrar ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, opcionalmente junto con otros agentes terapéuticamente activos, a un microorganismo, y determinar si dicho compuesto o mezcla de compuestos tiene un efecto tóxico o estático sobre el microorganismo en cuestión.

Las composiciones de la presente invención no están limitadas a agentes farmacéuticos, sino que también pueden ser utilizadas en un contexto no terapéutico para controlar el crecimiento microbiano. Por ejemplo las composiciones o compuestos de la presente invención pueden ser útiles como aditivos que inhiben el crecimiento microbiano, por ejemplo durante procesos de fermentación. A manera de ejemplo, la selectividad de los agentes antimicrobianos los hace útiles para potenciar el crecimiento de microorganismos particulares a expensas de otros en un cultivo de especies múltiples.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende adicionalmente otro compuesto terapéuticamente activo seleccionado del grupo consistente de antibióticos y corticosteroides.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende además otro compuesto terapéuticamente activo seleccionado del grupo consistente de penicilinas (fenoximetil penicilina, bencil penicilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, flucloxacilina, piperacilina y mecelinam), cefalosporinas (cefalexina, cefalotina, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriazon y cefuroxim), monobactamas (aztreonam) y carbapenemos (meropenem); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina); polimixinas (colistina); tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y limeciclina); aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y netilmicina); fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina); clindamicina, lincomicina, teicoplanina, vancomicina, oxazolidonas (linezolid), rifamicina, metronidazol, ácido fusídico, hidrocortisona, betametasona-17-valerato y triamcinolona acetona.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con un compuesto para uso en un método para el tratamiento, prevención o mejora de infecciones en un paciente, comprendiendo el método la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de ácido fusídico cristalino de la presente invención, como se describió más arriba, y opcionalmente comprende de manera adicional la administración concomitante o secuencial de uno o más otros compuestos terapéuticamente activos, en donde dicho otro compuesto terapéuticamente activo es seleccionado del grupo consistente de antibióticos y corticosteroides.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con un compuesto para uso en un método para el tratamiento, prevención o mejora de infecciones en un paciente, tal como una infección bacteriana comprendiendo el método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se

5 describió más arriba, y opcionalmente comprende de manera adicional administración concomitante o secuencial de uno más otros compuestos terapéuticamente activos, en donde dicho otro compuesto terapéuticamente activo es seleccionado del grupo consistente de penicilinas (fenoximetil penicilina, bencil penicilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, flucloxacilina, piperacilina y mecilinam), cefalosporinas (cefalexina, cefalotina, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon y cefuroxim), monobactamas (aztreonam) y carbapenemos (meropenem); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina); polimixinas (colistina); tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y limeciclina); aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y netilmicina); fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina); clindamicina, lincomicina, teicoplanina, vancomicina, oxazolidonas (linezolid), rifamicina, metronidazol, ácido fusídico, hidrocortisona, betametasona-17-valerato y triamcinolona acetona.

10 En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con el uso de ácido fusídico cristalino de la presente invención, como se describió más arriba para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de infecciones, tales como una infección bacteriana, en donde dicho medicamento comprende adicionalmente otro compuesto terapéuticamente activo en los mismos contenedores o en otros separados adaptados para administración concomitante o secuencial de dichos compuestos terapéuticamente activos.

15 En aún otro aspecto más específico la invención se relaciona con el uso de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describe más arriba para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de infecciones, tales como infección bacteriana, en donde dicho medicamento comprende adicionalmente otro compuesto terapéuticamente activo en los mismos contenedores o en otros separados para administración concomitante o secuencial de dichos compuestos terapéuticamente activos, en donde dicho otro compuesto terapéuticamente activo es seleccionado del grupo consistente de penicilinas (fenoximetil penicilina, bencil penicilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, flucloxacilina, piperacilina y mecilinam), cefalosporinas (cefalexina, cefalotina, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon y cefuroxim), monobactamas (aztreonam) y carbapenemos (meropenem); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina); polimixinas (colistina); tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y limeciclina); aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y netilmicina); fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina); clindamicina, lincomicina, teicoplanina, vancomicina, oxazolidonas (linezolid), rifamicina, metronidazol, ácido fusídico, hidrocortisona, betametasona-17-valerato y triamcinolona acetona.

20 El ácido fusídico de la presente invención puede tener estabilidad al almacenamiento ventajosa en comparación con formas polimórficas conocidas. Los lotes de producción de ácido fusídico crudos pueden ser transformados por lo tanto a la forma cristalina de la presente invención con el fin de limitar la degradación durante el almacenamiento. Luego, por ejemplo poco antes de la manufactura de las presentes formulaciones farmacéuticas preferidas que comprenden ácido fusídico hemihidrato, la forma anhidra más estable y libre de solvente de ácido fusídico de la presente invención puede ser transformada entonces ventajosamente a la forma hemihidrato comercializada actualmente. Los métodos divulgados en esta solicitud para la transformación o síntesis del ácido fusídico de la presente invención, incluyendo los métodos descritos en los ejemplos, pueden usar cualquier forma polimórfica del ácido fusídico como material de partida.

30 En aún otro aspecto más específico esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, comprendiendo dicho método las etapas de

40 a) disolver o suspender el ácido fusídico hemihidrato en un solvente el cual es capaz de disolver dicho ácido fusídico hemihidrato y en el cual el ácido fusídico cristalino de la presente invención es esencialmente insoluble o ligeramente soluble, tal como un solvente orgánico miscible con agua, opcionalmente con calentamiento, para dar una suspensión o solución;

b) calentar opcionalmente dicha suspensión o solución, o mantener dicha suspensión o solución a la temperatura elevada después del calentamiento en la etapa a);

45 c) enfriar o concentrar opcionalmente dicha suspensión o solución;

d) aislar el ácido fusídico cristalino de la presente invención.

50 En aún otra realización, el solvente usado en el método de preparación del ácido fusídico cristalino de la presente invención en la etapa a) anterior es un alquiléster de ácido fórmico, tal como formiato de etilo, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como etanol, alquilacetato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetonitrilo, acetona, o mezclas de los mismos, o mezclas de dichos solventes con agua, lo más preferiblemente una mezcla de etanol y agua, por ejemplo 50:50 (v:v), o una mezcla de metanol y agua, por ejemplo 50:50 (v:v).

En aún otra realización, el solvente usado en el método de preparación del ácido fusídico cristalino de la presente invención en la etapa a) más arriba es calentado a 50°C durante la etapa de disolución del ácido fusídico hemihidrato.

En aún otra realización la suspensión o solución es mantenida a 50°C durante 3-4 horas en la etapa b) anterior antes del enfriamiento y aislamiento del ácido fusídico cristalino.

- 5 En aún otra realización la suspensión o solución es enfriada a 0-10°C en la etapa c) más arriba antes del aislamiento del ácido fusídico cristalino.

- 10 En aún otra realización el ácido fusídico hemihidrato es disuelto completamente con calentamiento en la etapa a) más arriba hasta que se obtiene una solución clara; mantener opcionalmente dicha suspensión o solución a la temperatura elevada después del calentamiento en la etapa a); seguida por enfriamiento en la etapa c) más arriba hasta que el ácido fusídico cristalino de la presente invención tal como se describió más arriba precipite.

En aún otro aspecto más específico esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, comprendiendo dicho método las etapas de

- e) disolver el ácido fusídico en acetonitrilo, acrilonitrilo, adiponitrilo, benzonitrilo, propanonitrilo, o mezclas de dichos solventes con calentamiento;
- 15 f) enfriar la solución obtenida en e) a 5-30°C, tal como a 20-25°C;
- g) permitir que el ácido fusídico cristalino de acuerdo con la presente invención como se describe más arriba cristalice;
- h) aislar el ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba.

En aún otro aspecto más específico, esta invención se relaciona con un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba, comprendiendo dicho método las etapas de

- 20 j) mezclar el ácido fusídico con agua, etanol, una mezcla de metanol y agua, acetonitrilo, formiato de etilo, o mezclas de dichos solventes;
- k) agitar la mezcla obtenida en la etapa j), opcionalmente con calentamiento seguido por enfriamiento, hasta que se obtiene una suspensión en la cual los cristales suspendidos consisten esencialmente de ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba;
- 25 l) aislar el ácido fusídico cristalino de la presente invención como se describió más arriba desde la suspensión.

#### Definiciones

El término "pureza polimórfica" incluye la pureza relativa a otras formas cristalinas polimórficas y pseudopolimórficas.

El término "alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, tert-butanol y 2-butanol.

- 30 El término "alquilacetato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye acetato de etilo, acetato de tert-butilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de 2-butilo, acetato de 1-butilo, acetato de metilo.

El término "etanol" en el contexto de la presente invención incluye pero no se limita a todos los grados de etanol disponibles comercialmente, tales como etanol anhidro o etanol obtenido de la destilación azeotrópica que contiene agua, con un contenido típicamente de 4-5% de agua, denominado comúnmente alcohol.

- 35 El término "polimorfos" abarca todas las formas sólidas, por ejemplo sólidos amorfos y formas cristalinas sólidas, incluyendo solvatos con cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente e hidratos con cantidades estequiométricas o no estequiométricas de agua.

El término "formas cristalinas" abarca polimorfos cristalinos en todos los grados de cristalinidad.

#### Experimentación

## Métodos analíticos

- 5 Difracción en polvo de rayos X: El difractograma fue obtenido en el rango de 3-30 grados 2 Theta en un instrumento STADI-P de STOE&CIE GmbH. [Difractómetro: transmisión; monocromador: germanio curvado (111); longitud de onda: 1.540598 Cu; detector: PSD lineal; modo de barrido: transmisión/PSD móvil/omega fijo; tipo de barrido: 2 theta:omega] espectroscopía FTIR (espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada): El espectro fue registrado sobre un instrumento de FTIR equipado con una unidad GoldenGate ATR de SPECAC.
- El FT-IR puede ser llevado a cabo en pastillas de KBr en un equipo FT-IR NICOLET Avatar 360. Espectroscopía Raman: El espectro fue registrado en un instrumento FTNIR-Raman, RFS 100/S de Bruker.
- 10 Espectroscopía de reflexión NIR: El espectro fue registrado utilizando una sonda de fibra óptica acoplada a un instrumento FTIR, Equinox 55 de Bruker.
- 15 El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS (Polarización cruzada/Rotación en Ángulo Mágico) (muestra micronizada) fue obtenido con un espectrómetro de RMN Varian Unity-INOVA con una fuerza de campo magnético de 7.04 T operado a 75.42 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Se usó una sonda de 5 mm de fabricación propia CP/MAS TLT (Sintonización de Línea de Transmisión) usando una frecuencia de rotación de 5.0 kHz. El espectro de  $^{13}\text{C}$  fue obtenido utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada estándar usando un tiempo de contacto de 1.2 ms, un retardo de relajación de 4 segundos, un tiempo de residencia de 10  $\mu\text{seg}$ , anchura espectral de 50 kHz, y a temperatura ambiente. El desacoplamiento de protones fue llevado a cabo utilizando una fuerza de campo de desacoplamiento de 110 kHz. El rotor de  $\text{Si}_3\text{N}_4$  de 5 mm tenía un volumen de muestra de 110  $\mu\text{l}$  y contenía 103 mg de sustancia. El tiempo de adquisición total fue de 21.5 horas.
- 20 El espectro fue procesado con cero-llenado (32K puntos reales), multiplicación exponencial y ampliación de línea de 30 Hz. El espectro fue referenciado a un externo de TMS.
- Los desplazamientos químicos están dados en ppm con respecto a una referencia externa de TMS.
- 25 Los rangos de error dados en esta solicitud para las características espectroscópicas incluyendo los de las reivindicaciones, pueden ser más o menos dependientes de factores bien conocidos para una persona experimentada en la técnica de la espectroscopía y pueden depender por ejemplo de la preparación de la muestra, tal como la distribución de tamaño de partícula, o si la forma cristalina es parte de una formulación, de la composición de la formulación, así como de las fluctuaciones instrumentales, y otros factores. Un rango de error de  $\pm 5$  incluye, pero no se limita a variaciones de  $\pm 5$ ,  $\pm 4$ ,  $\pm 3$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 1$ ,  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.4$ ,  $\pm 0.3$ ,  $\pm 0.2$ , y  $\pm 0.1$ ; un rango de error de  $\pm 3$  incluye, pero no se limita a variaciones de  $\pm 3$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 1$ ,  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.4$ ,  $\pm 0.3$ ,  $\pm 0.2$ , y  $\pm 0.1$ ; un rango de error de  $\pm 1$  incluye, pero no se limita a variaciones de  $\pm 0.9$ ,  $\pm 0.8$ ,  $\pm 0.7$ ,  $\pm 0.6$ ,  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.4$ ,  $\pm 0.3$ ,  $\pm 0.2$ , y  $\pm 0.1$ ; y un rango de error de  $\pm 0.2$  incluye, pero no se limita a variaciones de  $\pm 0.2$ ,  $\pm 0.15$ ,  $\pm 0.1$ ,  $\pm 0.09$ ,  $\pm 0.08$ ,  $\pm 0.07$ ,  $\pm 0.06$ ,  $\pm 0.05$ ,  $\pm 0.04$ ,  $\pm 0.03$ ,  $\pm 0.02$ , y  $\pm 0.01$ .
- 30 Difracción de rayos X en cristal individual: Los datos de cristales individuales fueron obtenidos en un Siemens SMART CCD Platform (detalles experimentales y resultados detallados a continuación):
- método\_creación\_auditor: SHELXL-97; resum\_fórmula\_química 'C31 H48 O6'; peso\_fórmula\_química 516.69;
- 35 símbolo\_tipo\_átomo
- \_descripción\_tipo\_átomo\_
- tipo\_átomo\_esparcido\_dispersión-real
- imagen\_tipo\_átomo\_esparcido\_dispersión
- \_tipo\_átomo\_esparcido\_fuente
- 40 'C' 'C' 0.0033 0 .0016
- Tablas Internacionales Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'

	'H' 'H' 0.0000 0.0000	
	Tablas Internacionales Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
	'O' 'O' 0.0106 0.0060	
	Tablas Internacionales Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
5	ajuste monoclinico_simetría_celda	
	_nombre_grupo_espacio_simetría_H-M 'P 21'	
	_equiv_simetría_pos_como_xyz	
	'x, y, z'	
	'-x, y+1/2, -z'	
10	_longitud_celda_a	12.2259(12)
	_longitud_celda_b	8.0201(8)
	_longitud_celda_c	13.9120(13)
	_ángulo_celda_alfa	90.00
	_ángulo_celda_beta	94.267(2)
15	_ángulo_celda_gamma	90.00
	_volumen_celda_	1360.3(2)
	_unidades_fórmula_celda_Z	2
	_temperatura_medición_celda	120(2)
	_exptl_color_cristal	incoloro
20	_exptl_cristal_tamaño_max	0.30
	_exptl_cristal_tamaño_med	0.13
	_exptl_cristal_tamaño_min	0.08
	_exptl_cristal_dif_densidad	1.261
	_exptl_cristal_densidad-método	'no medido'
25	_exptl_cristal_F_000	564
	_expt1_coeficiente_absorción_mu	0.085
	_exptl_corrección_absorción_tipo	multibarrido
	_exptl_corrección_absorción_T_min	0.8360

	_exptl_corrección_ absorción_T_max	1.0000
	_exptl_detalles_proceso_ absorción	'SADABS, ver2.03 (Sheldrick,2001)'
	_dif_temperatura_ambiente	120(2)
	_dif_lingitud de onda_radiación	0.71073
5	_dif_tipo_radiación	MoK $\alpha$
	_dif_tipo_radiación	'tubo sellado foco normal'
	_dif_monocromador_radiación	grafito
	_dif_tipo_dispositivo_medición	'Siemens SMART CCD Platform'
	_dif_método_medición	'omega scans'
10	_dif_número no_ estándares	
	_dif_recuento_intervalo_ estándares	no
	_dif_tiempo_intervalos_ estándares	no
	_dif_%_caída_ estándares	'sin caída'
	_dif_número_reflexiones	9700
15	_dif_equivalentes_R_promedio_reflexiones	0.0225
	_dif_promedio-reflexiones_sigmal/netl	0.0489
	_dif_límite reflexiones_h_min	-16
	_dif_límite reflexiones_h_max	15
	_dif_límite reflexiones_k_min	-10
20	_dif_límite reflexiones_k_max	10
	_dif_límite reflexiones_l_min	-18.
	_dif_límite reflexiones_l_max	17
	_dif_reflexiones_theta_min	1.47
	_dif_reflexiones_theta_max	28.00
25	_número_reflexiones_total	6264
	_número_reflexiones_gt	5748
	_reflexiones_expresión_umbral	>2sigma(I)
	__recolección_datos_cómputo	'SMART (Bruker AXS, 1998)'

	_refinación_celda_cómputoi	'SAINT (Bruker AXS, 1998)'
	_reducción_datos_cómputo	'SAINT (Bruker AXS, 1998)'
	_solución_cómputo_estructura	'SHELXTL, ver.6.12 (Sheldrick, 2001)'
	_refinación_cómputo_estructura	'SHELXTL, ver.6.12 (Sheldrick, 2001)'
5	_cómputo_gráficas_moleculares	'SHELXTL, ver.6.12 (Sheldrick, 2001)'
	_refinación_datos_especiales;	

10 Refinación de  $F^2$  contra reflexiones ALL. El factor R sopesado wR y la bondad del ajuste S se basan en  $F^2$ , los factores R convencionales R están basados en F, con F fijado en cero para  $F^2$  negativo. La expresión de umbral de  $F^2 > 2 \sigma(F^2)$  se utiliza solamente para calcular los factores R (gt) etc., y no es relevante para la selección de las reflexiones para la refinación. Los factores R basados en  $F^2$  son estadísticamente de forma aproximada dos veces más grandes que los basados en F, y los factores R basados en los datos ALL serán aún mayores;

	_refinación_ls_coef_factor_estructura	Fsqd
	_refinación_ls_tipo_matriz	completo
	_refinación_ls_esquema_pesaje	calc
15	_refinación_ls_detalles_pesaje	
	'calc w=1/[ $s^2(Fo^2)+(0.0623P)^2+0.0598P$ ] donde $P=(Fo^2+2Fc^2)/3$ '	
	_solución_sitios_átomo_primaria	directo
	_solución_sitios_átomo_secundaria	difmap
	_solución_sitios_átomo_hidrógenos	geom
20	_refinación_ls_tratamiento_hidrógeno	mixto
	_refinación_ls_método_extinción	ninguno
	_refinación_ls_abs_detalles_estructura	
	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881, 2986 pares Friedel'	
	_refinación_ls_abs_estructura_Flack	-0,3(8)
25	_refinación_ls_número_reflexiones	6264
	_refinación_ls_número_parámetros	334
	_refinación_ls_número_restricciones	1
	_refinación_ls_R_factor_total	0.0544
	_refinación_ls_R_factor_gt	0.0492
30	_refinación_ls_wR_factor_ref	0.1156
	_refinación_ls_wR_factor_gt	0.1127

	_refinación_ls_acierto de ajuste-ref	1.080
	_refinación_ls_restringido_S_total	1.080
	_refinación_ls_desplazamiento/su_max	0.001
	_refinación_ls_desplazamiento/su_mean	0.000
5	_átomo_sitio_etiqueta	
	_átomo_sitio_tipo_símbolo	
	_átomo_sitio_fracc_x	
	_átomo_sitio_fracc_y	
	_átomo_sitio_fracc_z	
10	_átomo_sitio_U_iso_o_equiv	
	_átomo_sitio_adp_tipo	
	_átomo_sitio_ocupación	
	_átomo_sitio_multiplicidad_simetría	
	_átomo_sitio_calc_señal	
15	_átomo_sitio_refinación_señales	
	_átomo_sitio_ensamblaje_desorden	
	_átomo_sitio_grupo_desorden	
	O1 0.65498(11) 0.7043(2) 0.22466(11) 0.0221(3) Uani 11d . . .	
	H10 H 0.6856 0.7577 0.1822 0.027 Uiso 1 1 calc R . .	
20	C1 C 0.73560(16) 0.6031(2) 0.27926(14) 0.0160(4) Uani 11d . . .	
	H1 H 0.6985 0.4973 0.2966 0.019 Uiso 1 1 calc R . .	
	C2 C 0.76897(16) 0.6944(3) 0.37299(14) 0.0184(4) Uani 11d . . .	
	H21 H 0.8048 0.6146 0.4196 0.022 Uiso 1 1 calc R . .	
	H22 H 0.7024 0.7376 0.4009 0.022 Uiso 1 1 calc R . .	
25	C3 C 0.84748(15) 0.8396(3) 0.35837(14) 0.0159(4) Uani 11d . . .	
	H31 H 0.8711 0.8887 0.4218 0.019 Uiso 1 1 calc R . .	
	H32 H 0.8081 0.9271 0.3193 0.019 Uiso 1 1 calc R . .	
	C4 C 0.94949(15) 0.7849(2) 0.30780(13) 0.0123(4) Uani 11d . .	

C5 C 1.01283(15) 0.6539(2) 0.37206(14) 0.0150(4) Uani 11d . .  
 H51 H 1.0404 0.7060 0.4328 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 H52 H 1.0746 0.6109 0.3385 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 H53 H 0.9635 0.5618 0.3855 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 5 C6 C 0.90700(15) 0.7088(2) 0.20892(13) 0.0121(4) Uani 11d . . .  
 H6 H 0.8594 0.7957 0.1756 0.015 Uiso 1 1 calc R . .  
 C7 C 0.83272(15) 0.5557(2) 0.22159(13) 0.0140(4) Uani 11d . . .  
 H7 H 0.8771 0.4707 0.2599 0.017 Uiso 1 1 calc R . .  
 C8 C 0.79120(16) 0.4742(3) 0.12612(14) 0.0165(4) Uani 11d . . .  
 10 H81 H 0.7526 0.5574 0.0847 0.020 Uiso 1 1 calc R . .  
 H82 H 0.7409 0.3830 0.1389 0.020 Uiso 1 1 calc R . .  
 H83 H 0.8536 0.4300 0.0938 0.020 Uiso 1 1 calc R . .  
 C9 C 1.03627(15) 0.9273(2) 0.29252(13) 0.0121 (4) Uani 11d . . .  
 H9 H 1.1080 0.8677 0.3028 0.015 Uiso 1 1 calc R . .  
 15 C10 C 1.03978(15) 0.9997(2) 0.18856(13) 0.0115(4) Uani 11d . . .  
 C11 C 0.93605(15) 1.1020(2) 0.15689(15) 0.0159(4) Uani 11d . . .  
 H111 H 0.9339 1.1230 0.0874 0.019 Uiso 1 1 calc R . .  
 H112 H 0.9379 1.2085 0.1915 0.019 Uiso 1 1 calc R . .  
 H113 H 0.8706 1.0394 0.1717 0.019 Uiso 1 1 calc R . .  
 20 C12 C 1.04989(17) 0.8530(3) 0.11609(14) 0.0167(4) Uani 11d . . .  
 H121 H 1.0113 0.8850 0.0538 0.020 Uiso 1 1 calc R . .  
 H122 H 1.1284 0.8383 0.1050 0.020 Uiso 1 1 calc R . .  
 C13 C 1.00412(15) 0.6838(2) 0.14719(13) 0.0141 (4) Uani 11d . . .  
 H131 H 0.9803 0.6178 0.0893 0.017 Uiso 1 1 calc R . .  
 25 H132 H 1.0626 0.6208 0.1844 0.017 Uiso 1 1 calc R . .  
 C14 C 1.04371(15) 1.0609(3) 0.37220(14) 0.0152(4) Uani 11d . . .  
 H14 H 1.0486 1.0030 0.4360 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 O2 O 0.95324(11) 1.17668(18) 0.37013(10) 0.0198(3) Uani 11d . . .

H2 H 0.8944 1.1259 0.3548 0.024 Uiso 1 1 calc R . .

C15 C 1.14475(15) 1.1727(3) 0.36786(13) 0.0160(4) Uani 1 1 d . . .

H151 H 1.1437 1.2611 0.4174 0.019 Uiso 1 1 calc R . .

H152 H 1.2122 1.1057 0.3810 0.019 Uiso 1 1 calc R . .

5 C16 C 1.14421(15) 1.2510(2) 0.26831(14) 0.0124(4) Uani 1 1 d . . .

H16 H 1.0726 1.3108 0.2575 0.015 Uiso 1 1 calc R . .

C17 C 1.14461(15) 1.1141(2) 0.18902(13) 0.0120(4) Uani 1 1 d . . .

C18 C 1.25268(15) 1.0140(2) 0.20317(15) 0.0158(4) Uani 1 1 d . . .

H181 H 1.2711 0.9680 0.1411 0.019 Uiso 1 1 calc R . .

10 H182 H 1.2436 0.9228 0.2488 0.019 Uiso 1 1 calc R . .

H183 H 1.3119 1.0878 0.2286 0.019 Uiso 1 1 calc R . .

C19 C 1.15151(15) 1.2236(2) 0.09921(14) 0.0150(4) Uani 1 1 d . . .

H191 H 1.1768 1.1577 0.0449 0.018 Uiso 1 1 calc R . .

H192 H 1.0791 1.2729 0.0793 0.018 Uiso 1 1 calc R . .

15 C20 C 1.23484(15) 1.3599(3) 0.13003(13) 0.0139(4) Uani 1 1 d . . .

H20 H 1.2132 1.4685 0.0989 0.017 Uiso 1 1 calc R . .

O3 O 1.34681(11) 1.31568(17) 0.11003(9) 0.0153(3) Uani 1 1 d . . .

C21 C 1.23201(15) 1.3722(2) 0.23942(13) 0.0128(4) Uani 1 1 d . . .

C22 C 1.37481(17) 1.3391(3) 0.01975(15) 0.0190(4) Uani 1 1 d . . .

20 O4 O 1.31116(12) 1.3796(2) -0.04657(11) 0.0249(4) Uani 1 1 d . . .

C23 C 1.49545(19) 1.3081(3) 0.01339(17) 0.0292(5) Uani 1 1 d . . .

H231 H 1.5113 1.2996 -0.0545 0.035 Uiso 1 1 calc R . .

H232 H 1.5162 1.2039 0.0467 0.035 Uiso 1 1 calc R . .

H233 H 1.5374 1.4007 0.0438 0.035 Uiso 1 1 calc R . .

25 C24 C 1.29903(15) 1.4747(2) 0.29277(14) 0.0143(4) Uani 1 1 d . . .

C25 C 1.38157(15) 1.5748(2) 0.24192(14) 0.0151(4) Uani 1 1 d . . .

O5 O 1.36242(11) 1.65776(18) 0.17072(10) 0.0196(3) Uani 1 1 d . . .

O6 O 1.48109(11) 1.5626(2) 0.28729(11) 0.0233(3) Uani 1 1 d . . .

H60 H 1.5253 1.6220 0.2590 0.028 Uiso 1 1 calc R . .

C26 C 1.30545(16) 1.4964(3) 0.40155(14) 0.0165(4) Uani 1 1 d . . .

H261 H 1.3668 1.4276 0.4302 0.020 Uiso 1 1 calc R . .

H262 H 1.2369 1.4530 0.4259 0.020 Uiso 1 1 calc R . .

5 C27 C 1.32209(17) 1.6762(3) 0.43647(14) 0.0188(4) Uani 1 1 d . . .

H271 H 1.3933 1.7180 0.4168 0.023 Uiso 1 1 calc R . .

H272 H 1.2634 1.7474 0.4055 0.023 Uiso 1 1 calc R . .

C28 C 1.32032(16) 1.6892(3) 0.54453(14) 0.0177(4) Uani 1 1 d . . .

H28 H 1.2554 1.7315 0.5691 0.021 Uiso 1 1 calc R . .

10 C29 C 1.40217(18) 1.6463(3) 0.60835(15) 0.0230(5) Uni 1 1 d . . .

C30 C 1.3906(2) 1.6556(3) 0.71529(16) 0.0352(6) Uani 1 1 d . . .

H301 H 1.3153 1.6873 0.7269 0.042 Uiso 1 1 calc R . .

H302 H 1.4416 1.7391 0.7441 0.042 Uiso 1 1 calc R . .

H303 H 1.4074 1.5465 0.7445 0.042 Uiso 1 1 calc R . .

15 C31 C 1.5114(2) 1.5869(4) 0.5808(2) 0.0409(7) Uani 1 1 d . . .

H311 H 1.5198 1.4683 0.5966 0.049 Uiso 1 1 calc R ..

H312 H 1.5696 1.6507 0.6163 0.049 Uiso 1 1 calc R ..

H313 H 1.5163 1.6027 0.5114 0.049 Uiso 1 1 calc R ..

átomo\_sitio\_aniso\_etiqueta

20 \_átomo\_sitio\_aniso\_U\_11

\_átomo\_sitio\_aniso\_U\_22

\_átomo\_sitio\_aniso\_U\_33

\_átomo\_sitio\_aniso\_U\_23

\_átomo\_sitio\_aniso\_U\_13

25 \_átomo\_sitio\_aniso\_U\_12

O1 0.0118(7) 0.0289(8) 0.0259(8) 0.0100(7) 0.0035(6) -0.0005(6)

C1 0.0137(9) 0.0170(10) 0.0172(10) 0.0023(8) 0.0007(7) -0.0036(7)

C2 0.0156(9) 0.0222(10) 0.0184(10) -0.0012(8) 0.0069(8) -0.0034(8)

C3 0.0156(9) 0.0178(10) 0.0150(10) -0.0014(8) 0.0052(7) -0.0026(8)  
 C4 0.0123(9) 0.0145(9) 0.0100(9) -0.0005(7) 0.0010(7) -0.0013(7)  
 C5 0.0142(9) 0.0157(9) 0.0150(9) 0.0020(8) -0.0002(7) -0.0020(8)  
 C6 0.0119(8) 0.0124(9) 0.0120(9) -0.0008(7) 0.0002(7) -0.0004(7)  
 5 C7 0.0139(9) 0.0144(9) 0.0135(9) 0.0010(7) 0.0012(7) -0.0029(7)  
 C8 0.0178(10) 0.0157(9) 0.0159(10) -0.0005(8) 0.0002(8) -0.0034(8)  
 C9 0.0106(9) 0.0132(9) 0.0128(9) -0.0011(7) 0.0022(7) -0.0007(7)  
 C10 0.0112(8) 0.0121(9) 0.0112(9) -0.0002(7) 0.0006(7) -0.0023(7)  
 C11 0.0130(9) 0.0161(9) 0.0182(10) 0.0033(8) -0.0018(7) -0.0030(7)  
 10 C12 0.0211(10) 0.0170(9) 0.0126(9) -0.0020(8) 0.0050(7) -0.0080(8)  
 C13 0.0131(9) 0.0150(9) 0.0142(9) -0.0007(8) 0.0015(7) -0.0010(7)  
 C14 0.0153(9) 0.0188(10) 0.0118(9) -0.0012(8) 0.0032(7) -0.0052(8)  
 O2 0.0175(7) 0.0192(7) 0.0236(7) -0.0070(6) 0.0070(5) -0.0038(6)  
 C15 0.0169(9) 0.0185(10) 0.0125(9) -0.0005(8) 0.0016(7) -0.0053(8)  
 15 C16 0.0108(8) 0.0130(9) 0.0134(9) -0.0008(7) 0.0003(7) -0.0024(7)  
 C17 0.0116(9) 0.0129(9) 0.0113(9) -0.0002(7) 0.0007(7) -0.0004(7)  
 C18 0.0133(9) 0.0156(9) 0.0189(10) -0.0007(8) 0.0034(7) -0.0005(7)  
 C19 0.0156(9) 0.0173(10) 0.0120(9) 0.0000(7) 0.0007(7) -0.0040(8)  
 C20 0.0119(9) 0.0169(9) 0.0132(9) 0.0004(8) 0.0033(7) -0.0010(8)  
 20 O3 0.0137(7) 0.0186(7) 0.0140(7) -0.0009(6) 0.0044(5) 0.0002(5)  
 C21 0.0114(9) 0.0160(9) 0.0112(9) 0.0013(7) 0.0035(7) 0.0025(7)  
 C22 0.0198(10) 0.0194(10) 0.0184(10) -0.0054(8) 0.0051(8) -0.0062(8)  
 O4 0.0230(8) 0.0363(9) 0.0162(7) -0.0021(7) 0.0055(6) -0.0056(7)  
 C23 0.0197(11) 0.0427(14) 0.0265(12) -0.0048(11) 0.0112(9) -0.0013(10)  
 25 C24 0.0123(9) 0.0148(9) 0.0157(10) 0.0009(7) 0.0005(7) 0.0015(7)  
 C25 0.0152(9) 0.0139(9) 0.0165(10) -0.0050(8) 0.0039(7) -0.0015(8)  
 O5 0.0198(7) 0.0171(7) 0.0223(7) 0.0035(6) 0.0032(6) -0.0032(6)  
 O6 0.0121(7) 0.0329(9) 0.0252(8) 0.0079(7) 0.0018(6) -0.0049(6)

C26 0.0154(9) 0.0170(9) 0.0169(10) -0.0003(8) 0.0001(8) -0.0060(8)

C27 0.0201(10) 0.0158(10) 0.0200(10) -0.0008(8) -0.0010(8) -0.0054(8)

C28 0.0180(9) 0.0159(10) 0.0197(10) -0.0043(8) 0.0036(8) -0.0047(8)

C29 0.0308(12) 0.0144(9) 0.0229(11) -0.0036(8) -0.0045(9) -0.0066(9)

5 C30 0.0621(18) 0.0214(11) 0.0201(11) -0.0021(10) -0.0092(11) -0.0105(12)

C31 0.0308(14) 0.0384(15) 0.0511(17) -0.0087(13) -0.0143(12) 0.0106(12)

\_geom\_detalles\_especiales;

10 Todos los esds (excepto el esd en el ángulo dihédrico entre dos planos l.s.) se estiman utilizando la matriz de covarianza completa. Las celdas esds son tomadas en cuenta individualmente en la estimación de las esds en distancias, ángulos y ángulos de torsión; las correlaciones entre esds en los parámetros de celdas son utilizadas solamente cuando son definidas por la simetría del cristal. Un tratamiento aproximado (isotrópico) de las esds de las celdas se utiliza para estimar las esds que involucran planos l.s.;

bucle\_

\_geom\_enlace átomo sitio etiqueta\_1

15 \_geom\_enlace átomo sitio etiqueta\_2

\_geom\_enlace\_distancia

\_geom\_enlace sitio simetría\_2

\_geom\_enlace publ señal

20 O1 C1 1.448(2); O1 H10 0.8400; C1 C2 1.524(3); C1 C7 1.530(3); C1 H1 1.0000; C2 C3 1.533(3); C2 H21 0.9900; C2 H22 0.9900; C3 C4 1.541(3); C3 H31 0.9900; C3 H32 0.9900; C4 C5 1.549(3); C4 C6 1.559(3); C4 C9 1.583(3); C5 H51 0.9800; C5 H52 0.9800; C5 H53 0.9800; C6 C13 1.529(3); C6 C7 1.545(3); C6 H6 1.0000; C7 C8 1.533(3); C7 H7 1.0000; C8 H81 0.9800; C8 H82 0.9800; C8 H83 0.9800; C9 C14 1.540(3); C9 C10 1.562(3); C9 H9 1.0000; C10 C11 1.547(3); C10 C12 1.561(3); C10 C17 1.576(3); C11 H111 0.9800; C11 H112 0.9800; C11 H113 0.9800; C12 C13 1.542(3); C12 H121 0.9900; C12 H122 0.9900; C13 H131 0.9900; C13 H132 0.9900; C14 O2 1.443(2); C14 C15 1.531(3); C14 H14 1.0000; O2 H2 0.8400; C15 C16 1.520(3); C15 H151 0.9900; C15 H152 0.9900; C16 C21 1.524(3); C16 C17 1.556(3); C16 H16 1.0000; C17 C19 1.534(3); C17 C18 1.546(3); C18 H181 0.9800; C18 H182 0.9800; C18 H183 0.9800; C19 C20 1.533(3); C19 H191 0.9900; C19 H192 0.9900; C20 O3 1.461(2); C20 C21 1.528(3); C20 H20 1.0000; O3 C22 1.339(2); C21 C24 1.345(3); C22 O4 1.206(2); C22 C23 1.505(3); C23 H231 0.9800; C23 H232 0.9800; C23 H233 0.9800; C24 C25 1.507(3); C24 C26 1.519(3); C25 O5 1.202(2); C25 O6 1.332(2); O6 H60 0.8400; C26 C27 1.531(3); C26 H261 0.9900; C26 H262 0.9900; C27 C28 1.509(3); C27 H271 0.9900; C27 H272 0.9900; C28 C29 1.333(3); C28 H28 0.9500; C29 C31 1.494(3); C29 C30

1.507(3); C30 H301 0.9800; C30 H302 0.9800; C30 H303 0.9800; C31 H311 0.9800; C31 H312 0.9800; C31 H313 0.9800;

\_geom\_ángulo átomo sitio etiqueta\_1

35 \_geom\_ángulo átomo sitio etiqueta\_2

\_geom\_ángulo átomo sitio etiqueta\_3

\_geom\_ángulo

\_geom\_ángulo sitio simetría\_1

\_geom\_ángulo\_sitio\_simetría\_3

\_geom\_ángulo\_publ\_señal

5 C1 O1 H10 109.5; O1 C1 C2 107.95(16); O1 C1 C7 112.89(16); C2 C1 C7 113.53(15); O1 C1 H1 107.4; C2 C1 H1 107.4; C7 C1 H1 107.4; C1 C2 C3 112.45(16); C1 C2 H21 109.1; C3 C2 H21 109.1; C1 C2 H22 109.1; C3 C2 H22 109.1; H21 C2 H22 107.8; C2 C3 C4 112.36(16); C2 C3 H31 109.1; C4 C3 H31 109.1; C2 C3 H32 109.1; C4 C3 H32 109.1; H31 C3 H32 107.9; C3 C4 C5 108.46(15); C3 C4 C6 106.66(15); C5 C4 C6 111.27(15); C3 C4 C9 115.42(15); C5 C4 C9 104.80(14); C6 C4 C9 110.28(15); C4 C5 H51 109.5; C4 C5 H52 109.5; H51 C5 H52 109.5; C4 C5 H53 109.5; H51 C5 H53 109.5; H52 C5 H53 109.5; C13 C6 C7 116.60(15); C13 C6 C4 108.97(14); C7 C6 C4 111.77(15); C13 C6 H6 106.3; C7 C6 H6 106.3; C4 C6 H6 106.3; C1 C7 C8 109.91(15); C1 C7 C6 110.39(15); C8 C7 C6 113.56(16); C1 C7 H7 107.6; C8 C7 H7 107.6; C6 C7 H7 107.6; C7 C8 H81 109.5; C7 C8 H82 109.5; H81 C8 H82 109.5; C7 C8 H83 109.5; H81 C8 H83 109.5; H82 C8 H83 109.5; C14 C9 C10 113.78(16); C14 C9 C4 114.17(15); C10 C9 C4 117.21(14); C14 C9 H9 103.0; C10 C9 H9 103.0; C4 C9 H9 103.0; C11 C10 C12 108.58(15); ; C11 C10 C9 112.50(16); C12 C10 C9 109.06(15); C11 C10 C17 109.98(15); C12 C10 C17 109.76(15); C9 C10 C17 106.93(14); C10 C11 H111 109.5; C10 C11 H112 109.5; H111 C11 H112 109.5; C10 C11 H113 109.5; H111 C11 H113 109.5; H112 C11 H113 109.5; C13 C12 C10 115.75(15); C13 C12 H121 108.3; C10 C12 H121 108.3; C13 C12 H122 108.3; C10 C12 H122 108.3; H121 C12 H122 107.4; C6 C13 C12 110.84(16); C6 C13 H131 109.5; C12 C13 H131 109.5; C6 C13 H132 109.5; C12 C13 H132 109.5; H131 C13 H132 108.1; O2 C14 C15 104.02(16); O2 C14 C9 115.43(15); C15 C14 C9 112.56(16); O2 C14 H14 108.2; C15 C14 H14 108.2; C9 C14 H14 108.2; C14 O2 H2 109.5; C16 C15 C14 109.20(15); C16 C15 H151 109.8; C14 C15 H151 109.8; C16 C15 H152 109.8; C14 C15 H152 109.8; H151 C15 H152 108.3; C15 C16 C21 123.25(16); C15 C16 C17 110.76(15); C21 C16 C17 102.91(15); C15 C16 H16 106.3; C21 C16 H16 106.3; C17 C16 H16 106.3; C19 C17 C18 107.62(16); C19 C17 C16 100.20(15); C18 C17 C16 108.89(15); C19 C17 C10 115.07(14); C18 C17 C10 112.66(15); C16 C17 C10 111.58(15); C17 C18 H181 109.5; C17 C18 H182 109.5; H181 C18 H182 109.5; C17 C18 H183 109.5; H181 C18 H183 109.5; H182 C18 H183 109.5; C20 C19 C17 104.81(15); C20 C19 H191 110.8; C17 C19 H191 110.8; C20 C19 H192 110.8; C17 C19 H192 110.8; H191 C19 H192 108.9; O3 C20 C21 107.25(14); O3 C20 C19 112.73(16); C21 C20 C19 105.12(16); O3 C20 H20 110.5; C21 C20 H20 110.5; C19 C20 H20 110.5; C22 O3 C20 116.94(15); C24 C21 C16 131.05(18); C24 C21 C20 122.09(18); C16 C21 C20 106.86(16); O4 C22 O3 124.03(19); O4 C22 C23 125.4(2); O3 C22 C23 110.60(18); C22 C23 H231 109.5; C22 C23 H232 109.5; H231 C23 H232 109.5; C22 C23 H233 109.5; H231 C23 H233 109.5; H232 C23 H233 109.5; C21 C24 C25 117.94(17); C21 C24 C26 127.15(18); C25 C24 C26 114.84(16); O5 C25 O6 123.11(18); O5 C25 C24 125.86(17); O6 C25 C24 111.02(17); C25 O6 H60 109.5; C24 C26 C27 114.80(17); C24 C26 H261 108.6; C27 C26 H261 108.6; C24 C26 H262 108.6; C27 C26 H262 108.6; H261 C26 H262 107.5; C28 C27 C26 111.70(17); C28 C27 H271 109.3; C26 C27 H271 109.3; C28 C27 H272 109.3; C26 C27 H272 109.3; H271 C27 H272 107.9; C29 C28 C27 125.5(2); C29 C28 H28 117.3; C27 C28 H28 117.3; C28 C29 C31 123.5(2); C28 C29 C30 121.6(2); C31 C29 C30 114.9(2); C29 C30 H301 109.5; C29 C30 H302 109.5; H301 C30 H302 109.5; C29 C30 H303 109.5; H301 C30 H303 109.5; H302 C30 H303 109.5; C29 C31 H311 109.5; C29 C31 H312 109.5; H311 C31 H312 109.5; C29 C31 H313 109.5; H311 C31 H313 109.5; H312 C31 H313 109.5;

	_dif_fracción_medida_theta_max	0.988				
	_dif_reflexiones_theta_full		28.00			
	_dif_fracción_medida_theta_full	0.988				
	_refinación_dif-densidad_max		0.325			
40	_refinación_dif-densidad_min -		0.205			
	_refinación_dif-densidad_rms		0.052			
	CRYST1	8.984	19.004	19.004	90.00	90.00 90.00
	SCALE1	0.111315	0.000000	0.000000	0.000000	
	SCALE2	0.000000	0.052621	0.000000	0.000000	
45	SCALE3	0.000000	0.000000	0.052621	0.000000	

La presente invención incluye realizaciones, donde se omiten una o más etapas en un procedimiento, se agregan una o más etapas adicionales, y/o donde el orden de las etapas es modificado o invertido. Todos los ejemplos descritos aquí se consideraran como no limitantes.

5 Debe entenderse que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, puesto que las mismas, desde luego, pueden variar. Debe entenderse también que la terminología utilizada aquí es para el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende ser limitante. Dentro del contexto de la presente invención, cada valor divulgado puede representar el límite superior o inferior de un rango que incluye cualquier otro valor. Cuando se provee un rango de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad de límite inferior a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese rango establecido, es abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden ser incluidos independientemente en los rangos más pequeños y están abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el rango establecido. Cuando el rango establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también están incluidos en la invención. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por una persona de experiencia normal en la técnica a la cual pertenece la invención. Aunque cualquier método o material similar o equivalente a los descritos aquí puede ser usado también en la práctica o en la prueba de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. Las patentes y publicaciones discutidas aquí se proveen únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada aquí debe ser considerado como, ni en admisión de, que la presente invención no está prevista para anteceder tal patente o publicación en virtud de su invención previa. Adicionalmente, las fechas de publicación provistas pueden ser diferentes de la publicación actual fechada la cual puede necesitar ser confirmada independientemente. Las figuras mostradas aquí no necesariamente están dibujadas a escala, con algunos componentes y características exagerados en busca de claridad.

### Ejemplos

#### 25 Ejemplo 1:

Ácido fusídico hemihidrato

17.68 kg de ácido fusídico en bruto obtenidos por fermentación fueron disueltos en una mezcla de 69.3 litros de etanol (96 %) y 2.52 litros de acetona para proveer 85.5 litros de una primera solución. Dicha primera solución y 93.4 litros de agua fueron agregados en paralelo durante 17-19 minutos a temperatura ambiente en un contenedor con mezclado. La cristalización fue observada instantáneamente después de mezclar la solución con el agua antisolvente. La mezcla fue mezclada adicionalmente y el ácido fusídico hemihidrato cristalino fue filtrado, lavado con una mezcla de agua y etanol (3:1, v:v) y agua. Una mezcla micronizada (molino de chorro) de los cristales mostró un pico endotérmico en DSC (20°C/minuto) a 186°C con una temperatura de aparición de 183°C. Los cristales fueron secados al vacío a 50°C durante aproximadamente 15-18 horas para producir hemihidrato cristalino caracterizado por exhibir una o más de las siguientes características l)-s), respectivamente:

35 l) un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de intensidad a aproximadamente 2934, 2730, 1743, 1666, 1458, 1442, 1382, 1353, 1325, 1280, 1251, 1212, 1148, 1091, 999, 969, 952, 918, 879, 819, 756, 703, 689, 579, 551, 533, 419, 392, 345, 203, o 85 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente;

m) un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) sustancialmente similar al mostrado en la figura 7;

40 n) un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de reflectancia total atenuada a aproximadamente 3435, 2927, 2868, 1748, 1685, 1443, 1380, 1228, 1183, 1148, 1134, 1106, 1074, 1055, 1030, 975, 934, 876, 855, u 819 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente, de los cuales las siguientes líneas son las más características: 3435 (ancha, m), 1748 (aguda, s), 1685 (aguda, vs), 1228 (aguda, vs), 975 (aguda, m) ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ );

45 o) un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) sustancialmente similar al mostrado en la figura 8;

p) un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de absorbancia a aproximadamente 10358, 8351, 7078, 6801, 6373, 5829, 5710, 5094, 4681, 4347, 4271, 4172, o 4063 ( $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente;

q) un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) sustancialmente similar al mostrado en la figura 9;

r) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) que exhibe los siguientes ángulos de reflexión ( $2\theta \pm 0.1$ ) a aproximadamente 5.7, 5.9, 6.7, 7.1, 7.8, 8.0, 8.7, 9.1, 9.6, 11.5, 12.1, 12.8, 13.1, 13.4, 13.7, 14.3, 15.5, 16.0, 16.1, 16.4, 16.5, 17.0, 17.5, 17.9, 18.2, 18.7, 19.1, 19.4, 20.1, 20.9, 21.3, 21.9, 22.3, 22.5, 23.0, 23.5, 24.2, 25.1, 25.8, 26.6, o 27.5, respectivamente; o

s) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) sustancialmente similar al mostrado en la figura 10.

### Ejemplo 2:

#### Ácido fusídico hemihidrato

Se mezclaron 1.64 g de ácido fusídico, 313 ml de etanol, 380 ml de agua y 162 mg de acetona y la solución saturada fue filtrada a través de un filtro. Se disolvieron 178 g de ácido fusídico en 693 ml de etanol y 25 ml de acetona y la solución fue filtrada a través de un filtro. La primera solución fue vertida en un matraz de 5 litros y agitada a 180 rpm en un baño de agua a temperatura de 30°C. La solución fue sembrada con 0.45 g de ácido fusídico hemihidrato que tenía las características descritas en el ejemplo 1. La segunda solución y agua (934 ml) fueron agregadas al matraz a 7-8 ml/minuto en paralelo, haciendo la adición total en un tiempo de 90 minutos. Después de terminar la adición la suspensión del cristal fue agitada durante 30 minutos adicionales. Los cristales fueron filtrados, y los cristales fueron secados a 30°C durante 18 horas bajo vacío para dar el ácido fusídico hemihidrato cristalino tal como se describió en el ejemplo 1 que exhibe una o más de las siguientes características x)-y), respectivamente:

x) un espectro de infrarrojo (FT-IR) (KBr) que tiene bandas significativas a aproximadamente 1229, 1377, 1686, o 1748 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente; o

y) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) con picos de intensidad característicos que exceden 20% con respecto al pico más grande, presentándose a valores  $2\theta (\pm 0.1)$  de aproximadamente 7.0, 13.7, o 16.0, respectivamente.

### Ejemplo 3:

#### Ácido fusídico cristalino

Se agregó ácido fusídico hemihidrato (0.5 g) del ejemplo 1 o 2 a acetonitrilo (10 mL). La suspensión fue calentada hasta que se obtuvo una solución clara. El ácido fusídico fue cristalizado por enfriamiento a 20-25°C, se recolectó por filtración y se secó usando vacío. El ácido fusídico cristalino tenía las características de RMN, Raman, IR y XRD como se muestran en las figuras 1-6. Espectro Raman (FT-NIR-Raman): 3008, 2937, 2871, 1725, 1707, 1666, 1651, 1468, 1379, 1348, 1195, 1078, 1032, 972, 917, 792, 745, 696, 612, 569, 547, 527, 463, 175, 120, 86 ( $\text{cm}^{-1}$ ); picos de reflectancia total atenuada en espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total (FTIR-ATR): 3644, 3489, 2992, 2937, 2871, 1722, 1708, 1442, 1381, 1352, 1283, 1255, 1218, 1204, 1175, 1149, 1109, 1069, 1048, 1028, 962, 941, 917, 851, 828, 791, 750, 690, 656 ( $\text{cm}^{-1}$ ); picos de absorbancia en espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR): 10414, 8373, 7115, 6846, 6503, 5824, 4996, 4889, 4831, 4680, 4365, 4306, 4067 ( $\text{cm}^{-1}$ ); ángulos de reflexiones en el difractograma de difracción en polvo en rayos X (XRD) ( $2\theta$ ): 7.22, 9.27, 9.88, 12.61, 13.05, 14.29, 14.70, 14.94, 15.39, 16.67, 17.87, 18.11, 18.51, 18.87, 19.51, 20.75, 21.83, 22.70, 23.51, 23.98, 24.37, 24.80, 25.29, 25.97, 26.60, 26.84, 27.71, 28.20, 28.89, 29.65; resonancias por RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS a 173.9, 169.3, 146.1, 137.0, 133.3, 120.6, 76.2, 71.1, 69.1, 49.7, 49.4, 45.0, 39.9, 38.5, 36.9, 35.8, 34.5, 32.7, 30.9, 29.5, 28.0, 26.5, 20.7, 20.0, 18.0, o 16.9 ppm.

### Ejemplo 4:

#### Ácido fusídico cristalino

Se agregó ácido fusídico hemihidrato (1.0 g) del ejemplo 1 o 2 a formiato de etilo (10 ml). La suspensión fue calentada hasta que se obtuvo una solución clara. El ácido fusídico fue cristalizado enfriando a 20-25°C, recolectado por filtración y secado usando vacío. La sustancia fue analizada por NIR, XRD y RAMAN y tuvo las mismas características que las descritas en el ejemplo 3. El ácido fusídico cristalino mostró un pico endotérmico en DSC (20°C/minuto) a 191°C con una temperatura de aparición de 184°C. Un espectro de FTIR-ATR exhibe uno o más de los siguientes picos característicos de reflectancia total atenuada a aproximadamente 3644 (agudo, m), 3489 (m), 1722 (vs), 1708 (vs), 1381 (m), 1255 (s), 1204 (m), 962 (m) ( $\text{cm}^{-1}$ ).

**Ejemplo 5:**

Ácido fusídico cristalino

5 Se suspendió ácido fusídico hemihidrato (1.0 kg) como el descrito en el ejemplo 1 en una mezcla de etanol (3.0 L) y agua purificada (3.0 L). La suspensión resultante fue calentada a 50°C y agitada durante 3-4 horas. La suspensión fue enfriada sobre un baño de hielo a 0-10°C, filtrada y secada usando vacío. El ácido fusídico cristalino aislado fue analizado por NIR, XRD y RAMAN y tuvo las mismas características que las descritas en el ejemplo 3.

**Ejemplo 6:**

Ácido fusídico cristalino

10 Se suspendió ácido fusídico hemihidrato (1.0 kg) como el descrito en el ejemplo 1 en formiato de etilo (8.0 L) y se calentó a 50°C. La suspensión resultante fue agitada durante 1-2 horas, enfriada sobre un baño de hielo a 0-10°C, filtrada y secada usando vacío. El ácido fusídico cristalino aislado fue analizado por NIR, XRD y RAMAN y tuvo las mismas características como las descritas en el ejemplo 3.

**Ejemplo 7:**

Ácido fusídico cristalino

15 Se suspendió ácido fusídico hemihidrato (10 g) como el descrito en el ejemplo 1 en 50 ml de etanol: agua (1:1) y se calentó a 70°C. La suspensión resultante fue agitada durante 2-3 horas, enfriada sobre un baño de hielo a 0-10°C, filtrada y secada usando vacío.

El ácido fusídico cristalino aislado fue analizado por NIR, XRD y RAMAN y tuvo las mismas características como las descritas en el ejemplo 3.

20 **Ejemplo 8:**

Ácido fusídico cristalino

25 Se suspendió ácido fusídico hemihidrato (10 g) como el descrito en el ejemplo 1 en 50 ml de metanol: agua (1:1) y se calentó a 60°C. La suspensión resultante fue agitada durante 2-3 horas, enfriada sobre un baño de hielo a 0-10 °C, filtrada y secada usando vacío. El ácido fusídico cristalino aislado fue analizado por NIR, XRD y RAMAN y tuvo las mismas características como las descritas en el ejemplo 3.

**Ejemplo 9:**

Ácido fusídico hemihidrato

Puede usarse el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que la primera solución se hace partiendo de ácido fusídico cristalino del ejemplo 7 u 8 en vez de ácido fusídico en bruto.

30 **Ejemplo 10**

Ácido fusídico hemihidrato

Puede usarse el mismo procedimiento que en el ejemplo 2, excepto que se usa el ácido fusídico cristalino de los ejemplos 3, 4, 5 o 6 para preparar la solución de partida.

Reivindicaciones

1. Ácido fusídico cristalino caracterizado por exhibir un ángulo de reflexión de ( $2\theta$ ) a 22.7 ( $\pm 0.1$ ) excediendo en 30% con respecto al pico de intensidad más grande en un difractograma en polvo de rayos X (XRD) y excediendo la ausencia de ángulos de reflexión ( $2\theta$ ) en el rango de 10.2-12.0 ( $\pm 0.1$ ) en 5% con respecto al pico de intensidad más grande.
- 5 2. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada adicionalmente por un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe picos de reflectancia total atenuada a 3644 y/o 3489 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ).
3. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada adicionalmente por un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) que exhibe picos de absorbancia a 10414 y/o 7115 ( $\pm 5$   $\text{cm}^{-1}$ ).
- 10 4. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado adicionalmente por un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) que exhibe picos de intensidad a 1725, 1707, 1666, 1651 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ) y excediendo la ausencia de un pico de intensidad a 1743 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ) en 10% con respecto al pico de intensidad más grande.
- 15 5. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado adicionalmente por un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS que exhibe uno o más de las siguientes resonancias a 173.9, 137.0, o 120.6 ( $\pm 0.5$ ) ppm, respectivamente.
6. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado adicionalmente porque exhibe una o más de las siguientes características a)-f), respectivamente:
  - a) un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) que exhibe los siguientes picos de intensidad a 3008, 2937, 2871, 1725, 1707, 1666, 1651, 1468, 1078, 1032, 547, 463, 175, y 120 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;
  - b) un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe los siguientes picos de reflectancia total atenuada a 3644, 3489, 1722, 1708, 1149, 962, y 828 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;
  - c) un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) que exhibe los siguientes picos de absorbancia a 10414, 7115, 6503, 4996, y 4680 ( $\pm 5$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;
  - 25 d) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) que exhibe los siguientes ángulos de reflexión ( $2\theta$ ) ( $\pm 0.1$ ) a 12.6, 13.1, 14.7, 14.9, 18.1, y 22.7 respectivamente;
  - e) un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS que exhibe las siguientes resonancias a 173.9, 169.3, 146.1, 137.0, 133.3, 120.6, 76.2, 71.1, 69.1, 49.7, 49.4, 45.0, 39.9, 38.5, 36.9, 35.8, 34.5, 32.7, 30.9, 29.5, 28.0, 26.5, 20.7, 20.0, 18.0, y 16.9 ( $\pm 0.5$ ) ppm, respectivamente; o
  - 30 f) los siguientes datos experimentales de difracción en rayos X en cristal individual: sistema cristalino = monoclinico y grupo espacial = P21.
7. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado adicionalmente por exhibir una o más de las siguientes características a)-f), respectivamente:
  - a) un espectro Raman con transformadas de Fourier (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de intensidad a 3008, 2937, 2871, 1725, 1707, 1666, 1651, 1468, 1379, 1348, 1195, 1078, 1032, 972, 917, 792, 745, 696, 612, 569, 547, 527, 463, 175, 120, u 86 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;
  - b) un espectro de infrarrojo con transformadas de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de reflectancia total atenuada a 3644, 3489, 2992, 2937, 2871, 1722, 1708, 1442, 1381, 1352, 1283, 1255, 1218, 1204, 1175, 1149, 1109, 1069, 1048, 1028, 962, 941, 917, 851, 828, 791, 750, 690, o 656 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;
  - 40 c) un espectro de infrarrojo cercano (FT-NIR) que exhibe uno o más de los siguientes picos de absorbancia a 10414, 8373, 7115, 6846, 6503, 5824, 4996, 4889, 4831, 4680, 4365, 4306, o 4067 ( $\pm 5$   $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente;

- d) un difractograma en polvo de rayos X (XRD) que exhibe uno o más de los siguientes ángulos de reflexión  $2\theta$  ( $\pm 0.1$ ) a 7.2, 9.3, 9.9, 12.6, 13.1, 14.3, 14.7, 14.9, 15.4, 16.7, 17.9, 18.1, 18.5, 18.9, 19.5, 20.8, 21.8, 22.7, 23.5, 24.0, 24.4, 25.3, 26.0, 26.6, 26.8, 28.2, 28.9, o 29.7, respectivamente;
- 5 e) un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  CP/MAS que exhibe una o más de las siguientes resonancias a 173.9, 169.3, 146.1, 137.0, 133.3, 120.6, 76.2, 71.1, 69.1, 49.7, 49.4, 45.0, 39.9, 38.5, 36.9, 35.8, 34.5, 32.7, 30.9, 29.5, 28.0, 26.5, 20.7, 20.0, 18.0, o 16.9 ( $\pm 0.5$ ) ppm, respectivamente; o
- f) uno o más de los siguientes datos experimentales de difracción por rayos X de cristal individual: sistema cristalino = monoclinico, grupo espacial = P21, a [Å] = 12.2, b [Å] = 8.0, c [Å] = 13.9,  $\alpha$  [°] = 90  $\beta$  [°] = 94,  $\gamma$  [°] = 90, volumen de celda [Å<sup>3</sup>] = 1360, Z = 2, respectivamente.
- 10 8. Una mezcla o formulación que comprende ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 la cual comprende adicionalmente ácido fusídico hemihidrato cristalino.
9. Uso de ácido fusídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la manufactura de ácido fusídico hemihidrato.
- 15 10. Un método para la preparación de ácido fusídico hemihidrato cristalino, comprendiendo dicho método la etapa de cristalizar ácido fusídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en un solvente o mezclas de solventes adecuados.
11. Ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.
12. Una composición farmacéutica que comprende ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. El uso de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de infecciones bacterianas.
14. Un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho método la etapa de desolvatar ácido fusídico hemihidrato.
- 25 15. Un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho método la etapa de cristalizar o precipitar dicho ácido fusídico cristalino desde un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 14 para la preparación de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho método las etapas de
- 30 a) disolver o suspender ácido fusídico hemihidrato en un solvente que es capaz de disolver dicho ácido fusídico hemihidrato y en el cual el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 es esencialmente insoluble o ligeramente soluble, opcionalmente con calentamiento, para dar una suspensión o solución;
- b) opcionalmente calentar dicha suspensión o solución, o mantener dicha suspensión o solución a la temperatura elevada después del calentamiento en la etapa a);
- c) enfriar o concentrar opcionalmente dicha suspensión o solución;
- 35 d) aislar el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el solvente es alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetonitrilo, acetona, o mezclas de los mismos, o mezclas de dichos solventes con agua, o en donde el solvente es formiato de etilo, una mezcla de etanol y agua, o una mezcla de metanol y agua.
- 40 18. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-17 en donde el solvente es calentado a 50°C durante la etapa de disolución del ácido fusídico hemihidrato, y en donde la suspensión o solución es mantenida a 50°C durante 3-4 horas antes de enfriar y aislar el ácido fusídico cristalino, y en donde la suspensión o solución es enfriada a

0-10°C antes de aislar el ácido fusídico cristalino.

5 19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-17 en donde el ácido fusídico hemihidrato es disuelto completamente con calentamiento en la etapa a) hasta que se obtiene una solución clara; manteniendo opcionalmente dicha suspensión o solución a la temperatura elevada después del calentamiento en la etapa a); seguido por enfriamiento en la etapa c) hasta que el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 precipite.

20. Un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho método las etapas de

10 e) disolver ácido fusídico en acetonitrilo, acrilonitrilo, adiponitrilo, benzonitrilo, propanonitrilo, o mezclas de dichos solventes opcionalmente con calentamiento;

f) enfriar o concentrar la solución obtenida en la etapa e);

g) permitir que el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 cristalice;

h) aislar el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

15 21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el ácido fusídico en la etapa e) es disuelto en acetonitrilo en ebullición seguido por enfriamiento a 5-30°C, tal como a 20-25°C en la etapa f).

22. Un método para la preparación de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho método las etapas de

j) mezclar el ácido fusídico con un solvente en el cual el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, es esencialmente insoluble o ligeramente soluble;

20 k) almacenar o agitar la mezcla obtenida en la etapa j), opcionalmente con calentamiento seguido por enfriamiento, hasta que se obtiene una suspensión en la cual los cristales suspendidos consisten esencialmente de ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7;

l) aislar el ácido fusídico cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 desde la suspensión.

25 23. El método de acuerdo con la reivindicación 22 en donde el solvente es agua, etanol, una mezcla de metanol y agua, acetonitrilo, formiato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

1/10

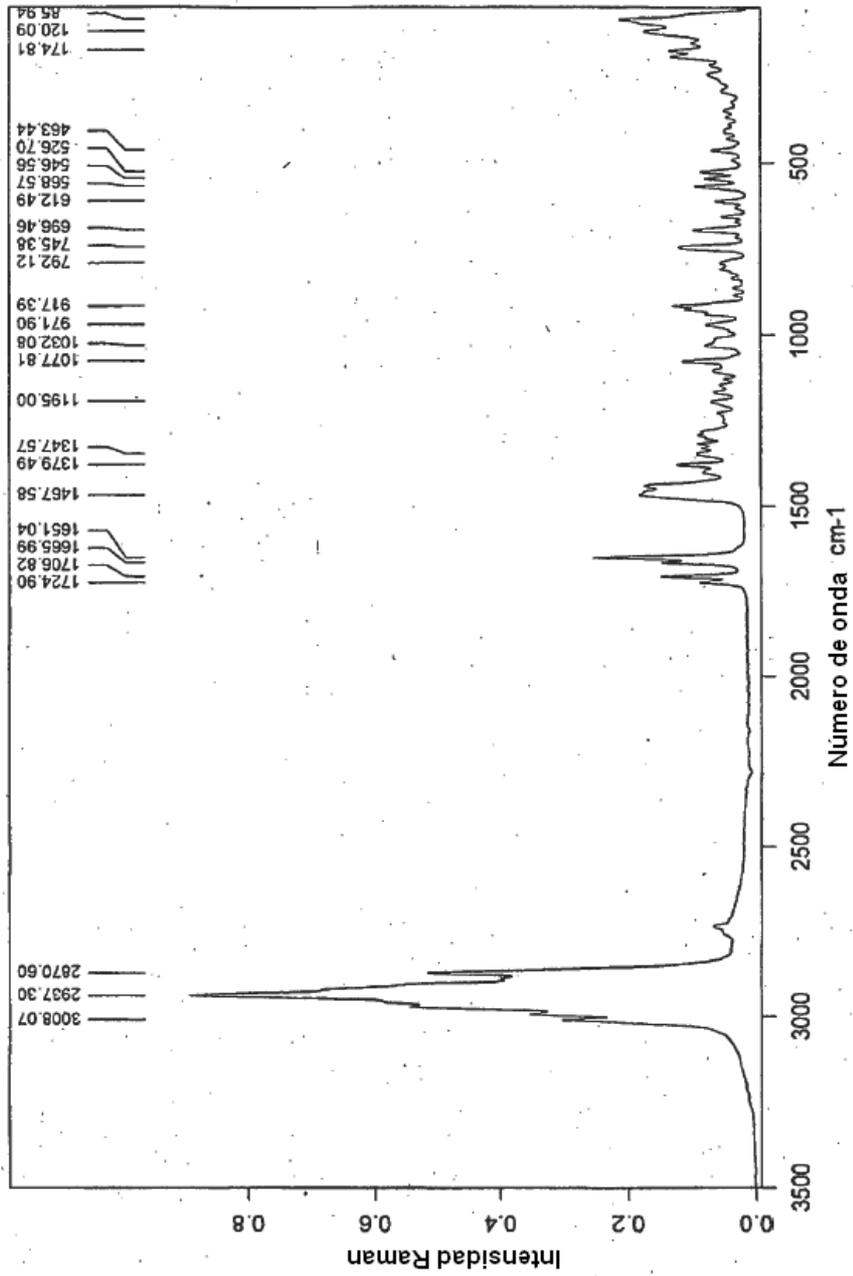


Figura 1

2/10

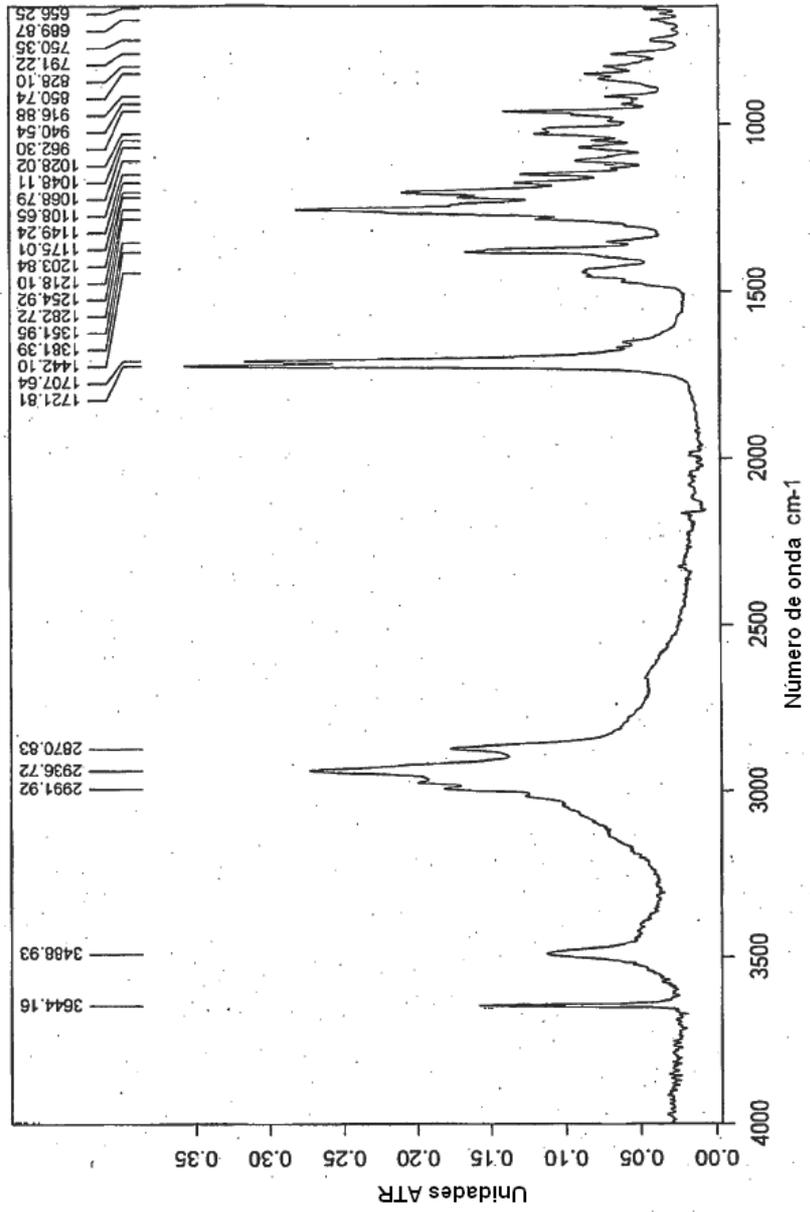


Figura 2

3/10

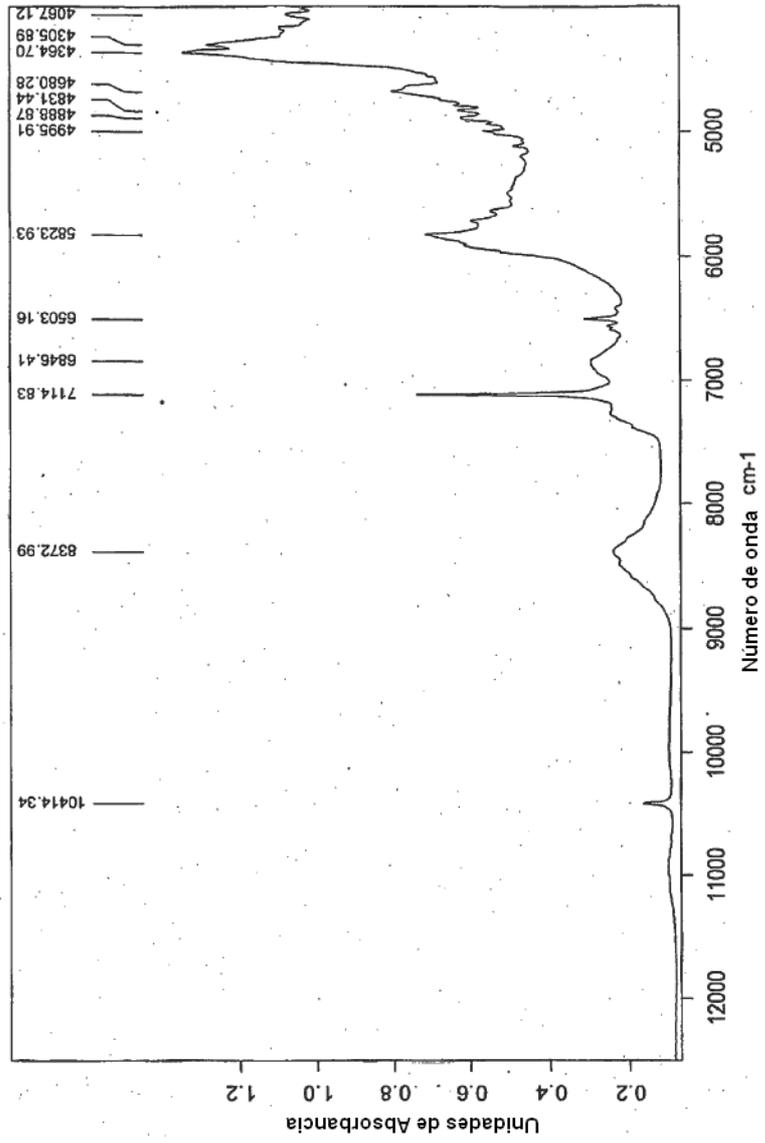
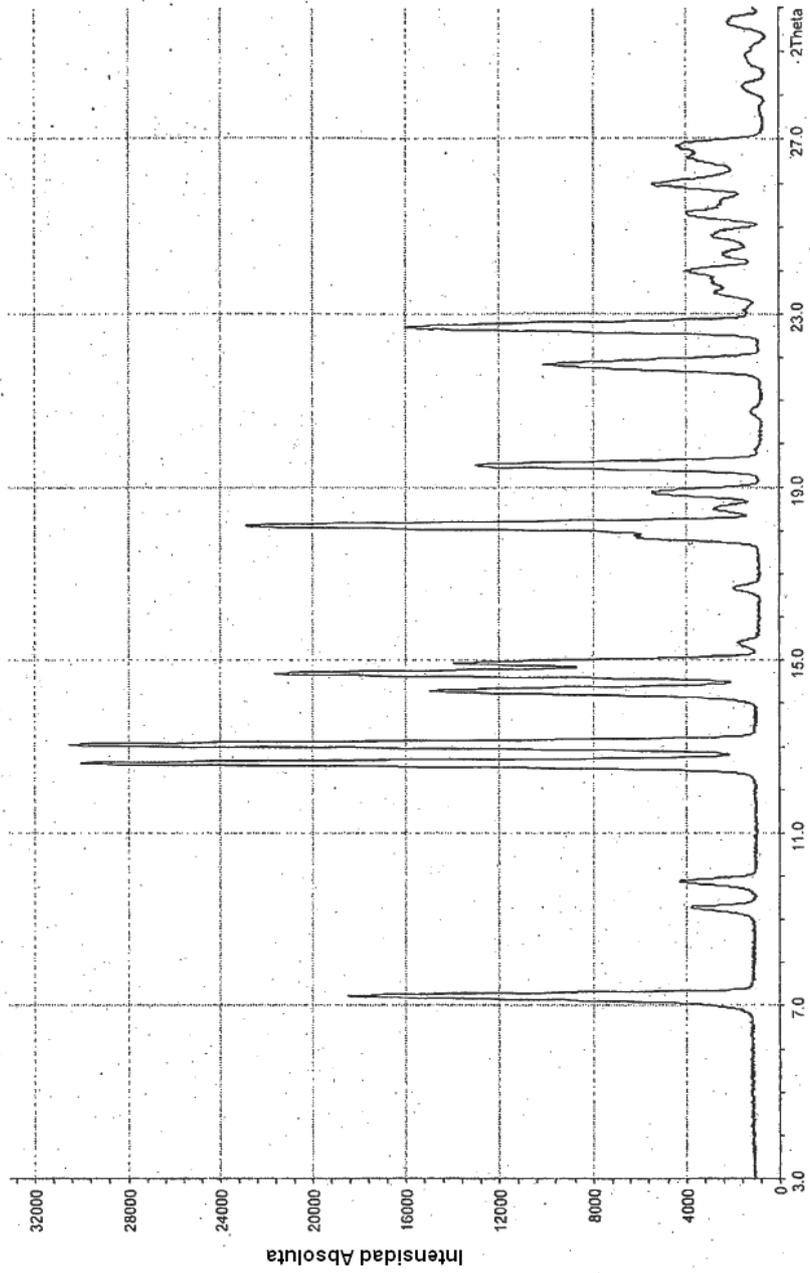


Figura 3

4/10

Figura 4



5/10

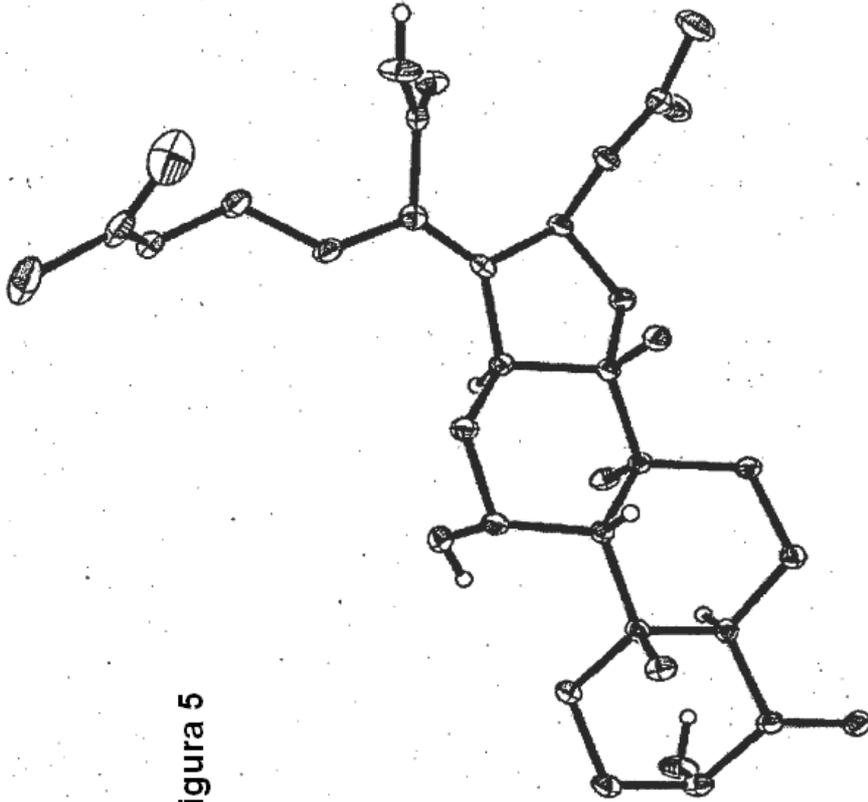


Figura 5

6/10

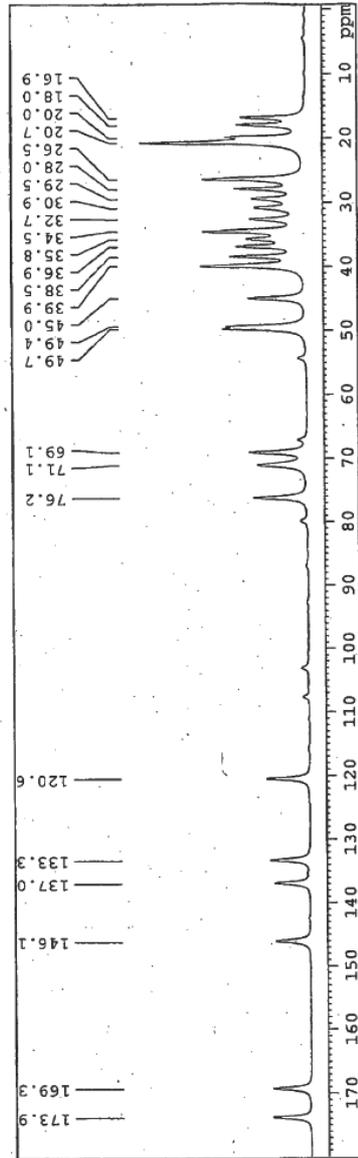


Figura 6

7/10

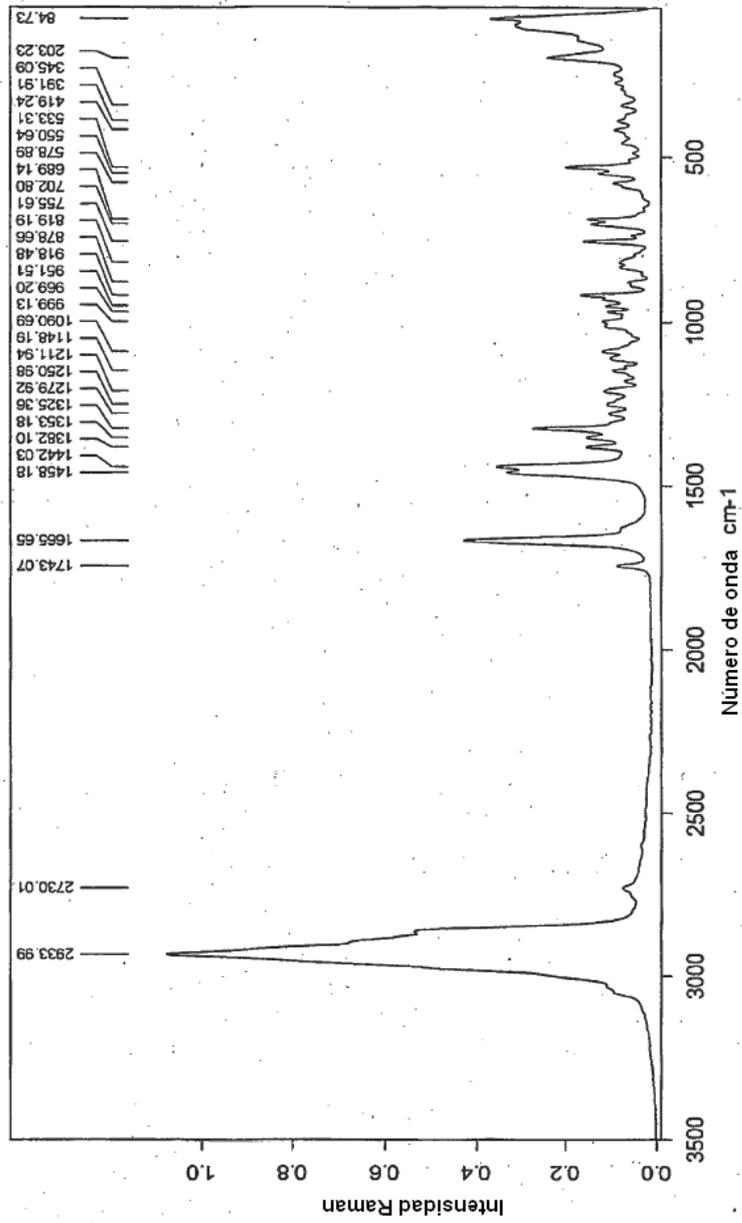


Figura 7

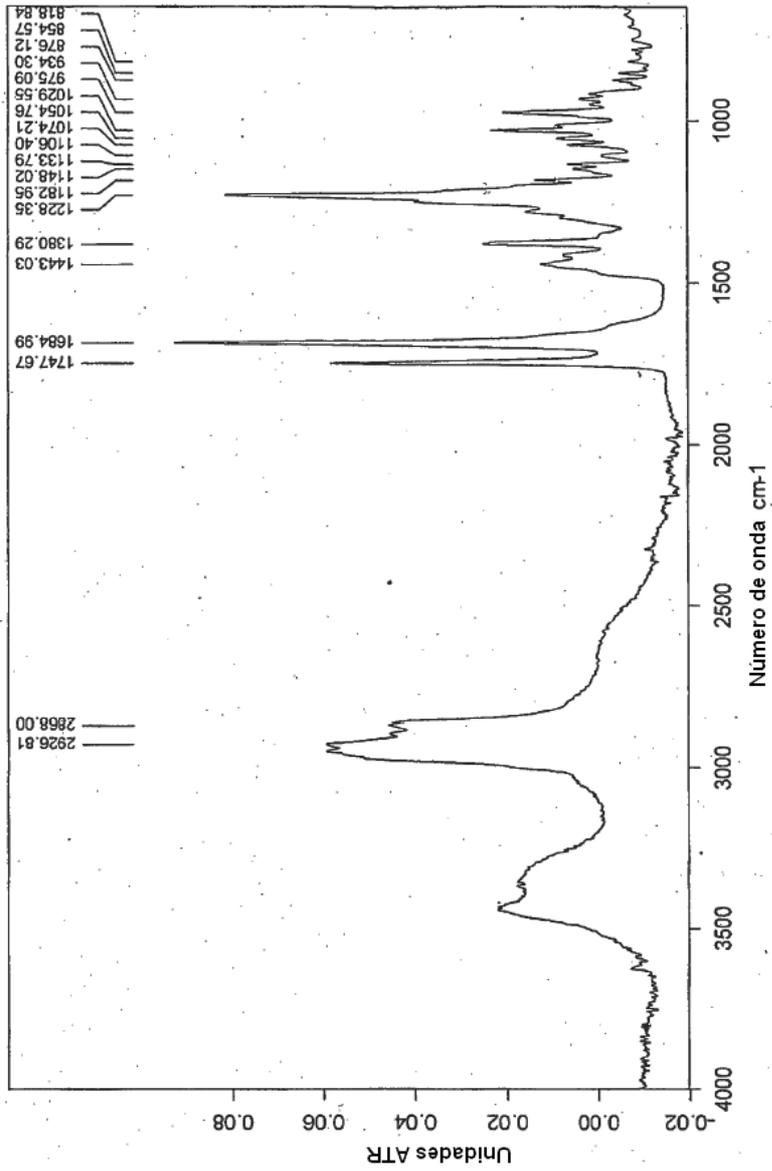


Figura 8

9/10

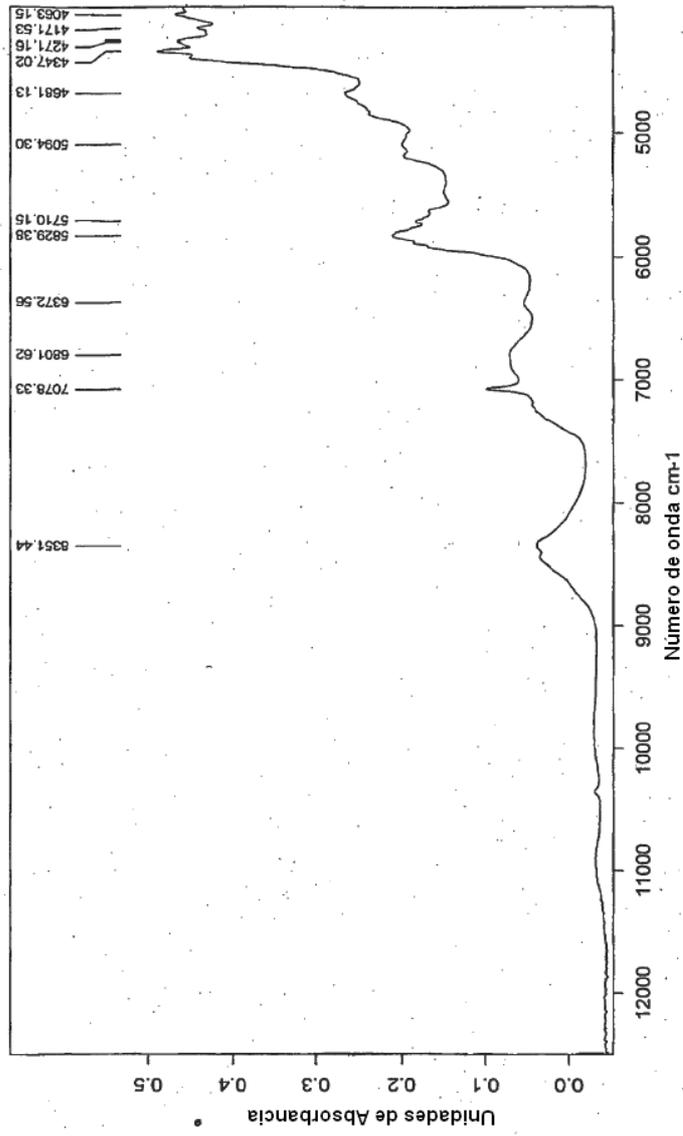


Figura 9

10/10

Figura 10

