

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 996**

51 Int. Cl.:

**C07D 477/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2013 PCT/KR2013/010594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2013 E 13869782 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2938617**

54 Título: **Proceso para la preparación de trihidrato de meropenem**

30 Prioridad:

**28.12.2012 KR 20120156100**

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

**14.11.2017**

73 Titular/es:

**DAEWONG PHARMACEUTICAL CO., LTD  
(100.0%)  
223-23 Sangdaewon-dong Jungwon-gu  
Seongnam Si, Gyeonggi-Do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**CHOI, SOO-JIN;  
LEE, BYUNG-GOO;  
YOON, HEE-KYOON;  
PARK, SUNG-WOO;  
JUN, SUN-AH;  
LEE, KYUNG-HO y  
LIM, BYUNG-JO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 641 996 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de trihidrato de meropenem

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem, más específicamente a un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem de alta pureza y alto rendimiento, mediante el uso de un solvato de metanol seco de meropenem.

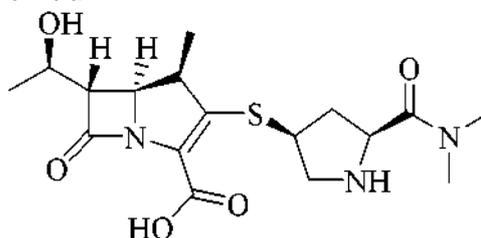
10

**Antecedentes de la técnica**

El meropenem, uno de los antibióticos carbapenémicos, tiene la siguiente Fórmula 1; y su nombre químico es ácido (4R,5S,6S)-3-((3S,5S)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-3-iltio)-6-((R)-1-hidroxiethyl)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico. El meropenem se usa clínicamente en forma de trihidrato, es decir, trihidrato de meropenem (meropenem·3H<sub>2</sub>O).

15

&lt;Fórmula 1&gt;



20

El documento US 4.888.344 ha divulgado un proceso para la preparación de un trihidrato de meropenem cristalino, que comprende la disolución de meropenem no cristalino en agua a 30 °C, el enfriamiento de la solución en un baño de agua (después de lo cual, tiene lugar la precipitación de una pequeña cantidad de cristales), y la adición de acetona a la mezcla para formar un precipitado. Como un proceso mejorado, el documento WO 2007/031858 ha divulgado un proceso para la preparación de un trihidrato de meropenem, que comprende la disolución en agua, en presencia de una base, de meropenem o de su hidrato, tal como amoníaco, opcionalmente, la filtración mediante filtro micrométrico, el ajuste del pH de 4,0 a 7,0 con un ácido, tal como ácido fórmico, y la adición de disolvente (antidisolvente) para producir trihidrato de meropenem. Sin embargo, el proceso divulgado en US 4.888.344 incluye el calentamiento en la etapa de disolución, que causa la formación de productos de degradación, dando como resultado de este modo una pureza no satisfactoria y un rendimiento bajo del producto, es decir, trihidrato de meropenem. Y también, el proceso divulgado en el documento WO 2007/031858 incluye etapas adicionales para el uso de una base y el ajuste del pH con un ácido, que hace que el proceso sea complicado. Además, el proceso divulgado en el documento WO 2007/031858 puede causar sustancias residuales no deseadas (por ejemplo, sales originadas a partir de una reacción ácido-base, polvos finos durante el ajuste del pH, sustancias extrañas metálicas, etc.) en el producto.

25

30

35

Además, el documento WO 2011/141847 ha divulgado un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem, que comprende la disolución de trihidrato de meropenem no estéril en metanol frío para obtener una solución transparente, opcionalmente, el tratamiento con carbono y/o el filtrado mediante filtro micrométrico, y la adición de un antidisolvente al mismo. Sin embargo, con el fin de obtener la solución transparente en metanol frío, se requiere usar cantidades excesivas de metanol. Es decir, con el fin de disolver completamente meropenem en metanol frío (aproximadamente 0 °C), se requiere usar al menos 8 veces de metanol basado en el peso de meropenem (por ejemplo, 80 ml de metanol basado en 10 g de meropenem). Si se lleva a cabo calentamiento para evitar el uso de cantidades excesivas de metanol, se forman productos de degradación de meropenem, lo que da como resultado una reducción de la pureza del producto. Además, el uso de cantidades excesivas de metanol aumenta significativamente la cantidad del antidisolvente usado, lo que dificulta la aplicación del proceso a la producción en masa industrial. Especialmente, el uso de cantidades excesivas tanto de metanol como de antidisolvente causa un problema de altas cantidades de disolventes residuales en el producto, es decir, trihidrato de meropenem. El documento WO 2012/052978 ha divulgado un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem. En este documento se ha llevado a cabo un estudio comparativo para mostrar un proceso de preparación de un trihidrato de meropenem que, cuando se lleva a cabo en un reactor de modo continuo, tiene un efecto mejorado sobre la pureza en comparación con un proceso llevado a cabo en un proceso en modo discontinuo. Este documento no divulga un solvato de metanol seco de trihidrato de meropenem o su uso en el método de preparación de trihidrato de meropenem.

45

50

55

El documento CN 101921 276 se refiere a un método de refinado de cristalización de meropenem, que comprende la disolución de meropenem crudo en alcohol metílico.

**Divulgación****Problema técnico**

5 Los presentes inventores realizaron diversas investigaciones para desarrollar un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem, que puede minimizar la formación de productos de degradación y sustancias extrañas no deseadas, además de dar un rendimiento alto. Los presentes inventores hallaron que el solvato de metanol aislado como una forma sólida, que se obtuvo a partir de la conversión de meropenem o su hidrato (por ejemplo, hidratos  
10 crudos), mostró significativamente una solubilidad en agua aumentada, en comparación con meropenem o su hidrato; y, por lo tanto, puede disolverse fácilmente en agua incluso a baja temperatura. Y también, los presentes inventores hallaron que la etapa posterior para la formación de trihidrato de meropenem mediante el uso de un antidisolvente (después de la disolución en agua del solvato de metanol seco de meropenem) podría realizarse a baja temperatura, lo que dio como resultado una minimización de la formación de productos de degradación y sustancias extrañas no deseadas, logrando de este modo una pureza alta (especialmente, un nivel bajo de disolventes residuales) y un rendimiento alto del producto.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem mediante el uso de un solvato de metanol seco de meropenem.

20 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el solvato de metanol seco de meropenem en una forma cristalina.

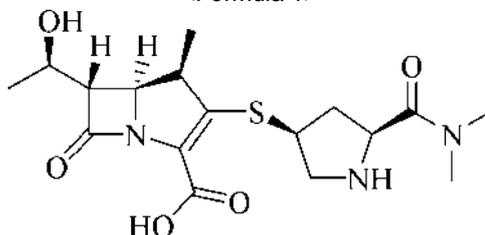
**Solución técnica**

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una forma de trihidrato del compuesto de la Fórmula 1, que comprende:

(a) disolver en agua un solvato de metanol seco del compuesto de la Fórmula 1 (es decir, meropenem) en una forma cristalina para obtener una solución;

30

&lt;Fórmula 1&gt;



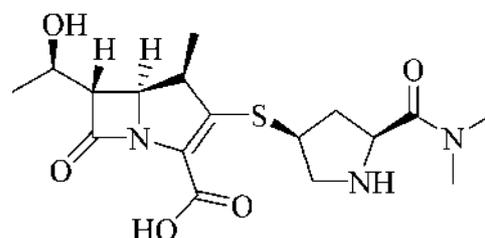
(b) añadir un antidisolvente a la solución obtenida en la etapa (a) para formar un precipitado; y  
35 (c) aislar el precipitado de la mezcla obtenida en la Etapa (b). Según la presente invención, el solvato de metanol de meropenem es una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,62, 9,76, 12,17, 12,56, 12,99, 15,23, 16,20, 17,20, 18,33, 19,79, 20,24, 21,34, 22,03, 23,69, 24,54, 25,19, y 26,31  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), especialmente una forma cristalina que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1.

40

El solvato de metanol seco de meropenem puede obtenerse mediante un proceso que comprende: (i) suspender el compuesto de la Fórmula 1 o su hidrato en metanol para formar un solvato de metanol del mismo; y (ii) filtrar la suspensión obtenida a partir de la Etapa (i), seguido del secado del solvato de metanol resultante.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el solvato de metanol cristalino anterior del compuesto de la Fórmula 1:

&lt;Fórmula 1&gt;



50

## Efectos ventajosos

La presente invención ha hallado recientemente que el solvato de metanol aislado, como una forma sólida, muestra una solubilidad en agua significativamente aumentada, en comparación con meropenem o con su hidrato; y, por lo tanto, puede disolverse fácilmente en agua incluso a baja temperatura (por ejemplo, de -20 °C a 20 °C). Y también, la presente invención ha hallado recientemente que la etapa posterior para la formación de trihidrato de meropenem mediante el uso de un antidisolvente (después de la disolución del solvato de metanol seco de meropenem en agua) podría realizarse a baja temperatura, es decir, a la temperatura que varía de -20 °C a 20 °C, preferentemente de -10 °C a 5 °C. Por lo tanto, el proceso de la presente invención puede minimizar la formación de productos de degradación y sustancias extrañas no deseadas y lograr un rendimiento alto, pudiendo de este modo aplicarse adecuadamente a la producción en masa industrial. Especialmente, el proceso según la presente invención hace posible la preparación de trihidrato de meropenem de alta pureza, además de la minimización de disolventes residuales.

## Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo del solvato de metanol cristalino de meropenem obtenido en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de meropenem cristalino.

La Figura 3 muestra los espectros de difracción de rayos X en polvo comparativos de la Figura 1 y la Figura 2.

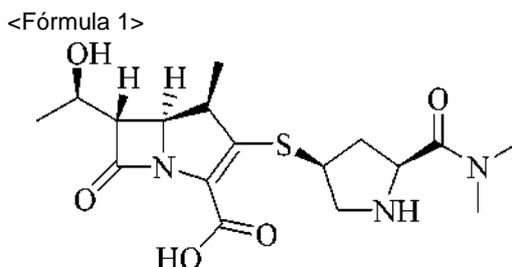
La Figura 4 muestra el espectro de infrarrojos (IR) del solvato de metanol cristalino de meropenem obtenido en el Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra el espectro de infrarrojos (IR) de meropenem cristalino.

La Figura 6 muestra los espectros de infrarrojos (IR) de la Figura 4 y la Figura 5.

## Mejor modo

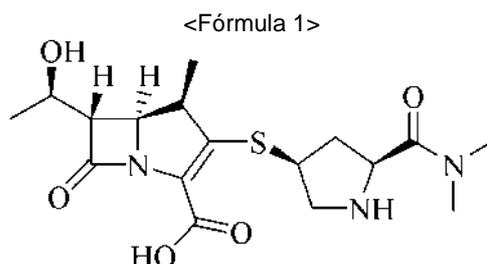
La presente invención proporciona un proceso para la preparación de trihidrato de meropenem usando un solvato de metanol seco de meropenem (es decir, una forma de solvato de metanol de meropenem que se aísla como una forma cristalina sólida) como un material de partida. Es decir, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una forma de trihidrato del compuesto de la Fórmula 1 (es decir, meropenem-3H<sub>2</sub>O), que comprende: (a) disolver en agua un solvato de metanol seco del compuesto de la Fórmula 1 en una forma cristalina para obtener una solución; (b) añadir un antidisolvente a la solución obtenida en la etapa (a) para formar un precipitado; y (c) aislar el precipitado de la mezcla obtenida en la Etapa (b).



La presente invención ha hallado recientemente que el solvato de metanol aislado, como una forma sólida, muestra una solubilidad en agua significativamente aumentada, en comparación con meropenem o con su hidrato; y, por lo tanto, puede disolverse fácilmente en agua incluso a baja temperatura (por ejemplo, de -20 °C a 20 °C). Y también, la presente invención ha hallado recientemente que la etapa posterior para la formación de trihidrato de meropenem mediante el uso de un antidisolvente (después de la disolución del solvato de metanol seco de meropenem en agua) podría realizarse a baja temperatura, es decir, a la temperatura que varía de -20 °C a 20 °C, preferentemente de -10 °C a 5 °C. Por lo tanto, el proceso de la presente invención puede minimizar la formación de productos de degradación y sustancias extrañas no deseadas y lograr un rendimiento alto.

El solvato de metanol seco de meropenem, que se usa como un material de partida en el proceso de la presente invención, es una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,62, 9,76, 12,17, 12,56, 12,99, 15,23, 16,20, 17,20, 18,33, 19,79, 20,24, 21,34, 22,03, 23,69, 24,54, 25,19 y 26,31  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). En una realización, el solvato de metanol de meropenem es una forma cristalina que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1. El solvato de metanol de meropenem tiene picos característicos a 9,76 y 18,33  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), en comparación con el espectro de difracción de rayos X en polvo de meropenem cristalino mostrado en la Figura 2. Y también, tal como se muestra en la Figura 6, el solvato de metanol de meropenem tiene un espectro de infrarrojos (IR), que es diferente del de la forma no de solvato de meropenem. Especialmente, el solvato de metanol de meropenem tiene un pico característico a 1.034  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que la forma no de solvato de meropenem no tiene el pico del mismo. Además, había diferencias entre el solvato de metanol de meropenem y la forma no de solvato de meropenem, en los respectivos TGA (análisis termogravimétricos), DSC

- (calorimetrías de barrido diferenciales), y MP (puntos de fundición). Y también, como resultado del análisis usando el espacio vacío de la cromatografía de gases (en las condiciones de análisis de la siguiente Tabla 1), el contenido de metanol en el solvato de metanol seco de meropenem fue de 40.000 a 50.000 ppm (del 4 al 5 %). Y también, como resultado del análisis de contenido de agua según el método de Karl Fischer, se confirmó que el solvato de metanol de meropenem tenía aproximadamente el 1 % de contenido de agua. Cuando el contenido de agua se calcula a una relación molar basada en meropenem anhidro, el solvato de metanol de meropenem es una forma cristalina que tiene metanol en una relación equivalente de 0,5 a 0,6.
- El solvato de metanol seco de meropenem puede prepararse mediante un proceso que comprende: (i) suspender el meropenem o su hidrato en metanol para formar un solvato de metanol del mismo; y (ii) filtrar la suspensión obtenida a partir de la Etapa (i), seguido del secado del solvato de metanol resultante.
- El meropenem o su hidrato, que se usa en el proceso para la preparación del solvato de metanol de meropenem como un material de partida, puede obtenerse según métodos convencionales. El meropenem puede ser una forma cristalina y/o una forma amorfa (por ejemplo, meropenem amorfo preparado según el documento EP126587). El hidrato de meropenem puede ser una forma de hidrato de meropenem crudo (por ejemplo, trihidrato de meropenem crudo) preparado según el documento WO 2010/104336. El documento EP126587 y el documento WO 2010/104336.
- En el proceso para la preparación del solvato de metanol de meropenem, la suspensión (por ejemplo, la agitación en metanol) se realiza preferentemente a baja temperatura, normalmente usando metanol frío. Por ejemplo, la suspensión puede realizarse preferentemente a -20 °C a 20 °C, más preferentemente a -10 °C a 5 °C. El metanol puede usarse en una relación de 1 ml a 10 ml, preferentemente en una relación de 2 ml a 6 ml, más preferentemente en una relación de 3 ml a 4 ml, basada en 1 g de meropenem o su hidrato; pero sin limitarse a la misma. La suspensión puede realizarse normalmente durante 1 minuto a 3 horas. Si es necesario, la Etapa (i) puede comprender adicionalmente la siembra de un solvato de metanol de meropenem, con el fin de facilitar la formación del mismo.
- En el proceso para la preparación de trihidrato de meropenem según la presente invención, la disolución en la Etapa (a) se realiza preferentemente a baja temperatura, normalmente usando agua fría. Por ejemplo, la disolución puede realizarse preferentemente a 0 °C a 20 °C, más preferentemente a 5 °C a 15 °C. El agua (por ejemplo, el agua para inyección) puede usarse en una relación de 10 ml a 50 ml, preferentemente en una relación de 15 ml a 30 ml, basada en 1 g del solvato de metanol de meropenem; pero sin limitarse a la misma. Preferentemente, la solución resultante se somete a filtración estéril usando un filtro estéril. Si es necesario, después de que el sólido obtenido a partir de la filtración estéril se lave con agua (por ejemplo, agua para inyección), la solución de lavado resultante se mezcla con dicha solución (es decir, la solución obtenida a partir de la filtración estéril) y después se realiza la etapa posterior.
- El antidisolvente usado en la Etapa (b) puede ser un disolvente en el que no es soluble el trihidrato de meropenem. Por ejemplo, el antidisolvente usado en la Etapa (b) puede ser alcohol isopropílico, acetona, tetrahidrofurano, o etanol, preferentemente alcohol isopropílico. La Etapa (b) también se realiza preferentemente a baja temperatura, normalmente usando antidisolvente frío. Por ejemplo, la Etapa (b) puede realizarse preferentemente a -20 °C a 20 °C, más preferentemente a -10 °C a 5 °C, lo más preferentemente a -5 °C a 5 °C.
- La etapa (b) puede repetirse dos o más veces. Si es necesario, puede realizarse adicionalmente la siembra de trihidrato de meropenem en la solución obtenida a partir de la Etapa (a), antes de realizar la Etapa (b). Preferentemente, la Etapa (b) puede realizarse madurando el cristal resultante mediante la adición repetida del antidisolvente.
- El precipitado resultante, es decir, el precipitado formado en la Etapa (b), puede aislarse según los métodos de secado y de filtración convencionales. Si es necesario, el precipitado aislado (es decir, trihidrato de meropenem) puede lavarse con una solución de alcohol isopropílico fría (por ejemplo, 0 °C a 5 °C). En una realización, la Etapa (c) puede realizarse mediante filtrado de la mezcla obtenida a partir de la Etapa (b), lavado del sólido resultante con un disolvente mezclado de alcohol isopropílico y agua (2:1, v/v), y después secado al vacío a temperatura ambiente.
- La presente invención también proporciona el solvato de metanol de meropenem, que se usa como un material de partida en el proceso para la preparación de trihidrato de meropenem. Es decir, la presente invención proporciona un solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 en una forma cristalina:



5 que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,62, 9,76, 12,17, 12,56, 12,99, 15,23, 16,20, 17,20, 18,33, 19,79, 20,24, 21,34, 22,03, 23,69, 24,54, 25,19 y 26,31  $^{\circ}2\theta$  ( $\pm 0,2^{\circ}$ ). En una realización, el solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 es una forma cristalina que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1. En otra realización, el solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 tiene el espectro de infrarrojos (IR) de la Figura 4.

10 La presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son para fines únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

#### Ejemplo 1: preparación y evaluación del solvato de metanol de meropenem

15 Se añadió metanol (40 ml) frío (0  $^{\circ}\text{C}$ ) al trihidrato de meropenem crudo (10 g, preparado según el documento WO 2010/104336). La mezcla se agitó durante 2 horas, mientras que la temperatura de la misma se mantuvo a -5 a 0  $^{\circ}\text{C}$ . Después del filtrado de la suspensión, el sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el solvato de metanol de meropenem (9,8 g, 98,0 %).

20  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,5(1 H), 5,20(2H), 4,75(1 H), 4,26(2H), 3,4~3,8(4H), 3,3(2H), 3,0(6H), 2,62(1 H), 1,2~1,3(8H)

25 Las solubilidades en agua del solvato de metanol de meropenem obtenido anteriormente, así como las del trihidrato de meropenem, se midieron a 26  $^{\circ}\text{C}$ . Como resultado de esto, el solvato de metanol de meropenem mostró 57,6 mg/ml de solubilidad en agua, mientras que el trihidrato de meropenem mostró 16,4 mg/ml de solubilidad en agua.

30 El solvato de metanol de meropenem obtenido anteriormente era una forma cristalina y mostró el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1, que se midió con un difractómetro de rayos X (modelo: Empyrean, Panalytical Co.) usando fuente de radiación Cu K alfa, en las condiciones de un potencial de aceleración de 40 kV y una emisión de filamento de 30 mA. A efectos de comparación, el espectro de difracción de rayos X en polvo de meropenem cristalino (que se midió según el mismo método y las mismas condiciones anteriores) se muestra en la Figura 2. Y también, los espectros de difracción de rayos X en polvo comparativos de la Figura 1 y la Figura 2 se muestran en la Figura 3.

35 Además, el solvato de metanol de meropenem obtenido anteriormente mostró el espectro de infrarrojos (IR) de la Figura 4, que se midió con un espectrómetro de IR (modelo: IS10, Thermofisher Scientific Co.) usando fuente Ever-Glo de infrarrojo medio, usando una pella de KBr. A efectos de comparación, el espectro de infrarrojos (IR) de meropenem cristalino (que se midió según el mismo método y las mismas condiciones anteriores) se muestra en la Figura 5. Y también, los espectros de polvo de infrarrojos (IR) de la Figura 4 y la Figura 5 se muestran en la Figura 6.

#### 40 Ejemplo 2: preparación y evaluación del solvato de metanol de meropenem

45 Se añadió metanol (40 ml) frío (0  $^{\circ}\text{C}$ ) al trihidrato de meropenem crudo (10 g, preparado según el documento WO 2010/104336). La siembra (solvato de metanol de meropenem, 1 g) se añadió a la mezcla, que se agitó durante 1 hora, mientras que la temperatura de la misma se mantuvo a -5 a 0  $^{\circ}\text{C}$ . Después del filtrado de la suspensión, el sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el solvato de metanol de meropenem (9,8 g, 98,0 %). La cantidad producida (y el rendimiento) es la cantidad obtenida mediante la deducción de la cantidad de la siembra.

#### 50 Ejemplo 3: preparación de trihidrato de meropenem

55 El agua fría (10  $^{\circ}\text{C}$ ) para inyección (180 ml) se añadió al solvato de metanol seco de meropenem (9,8 g) preparado en el Ejemplo 1 o 2. La mezcla se agitó durante 2 minutos para obtener una solución (es decir, la Solución A que contiene una cantidad pequeña de sólido no disuelto), que se filtró después con un filtro estéril (Sartorius, 5182507T1-LG). La cantidad pequeña aislada de sólido no disuelto se lavó con agua para inyección (20 ml). La solución de lavado resultante se mezcló con la Solución A y después se enfrió a por debajo de 10  $^{\circ}\text{C}$ . La siembra (trihidrato de meropenem, 0,3 g) se añadió a la solución, que se agitó después a 0 a 5  $^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. El alcohol isopropílico (30 ml) frío (0  $^{\circ}\text{C}$ ) se añadió a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. El

alcohol isopropílico (20 ml) frío (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. El alcohol isopropílico (250 ml) frío (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. Y también, el alcohol isopropílico (300 ml) frío (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 2 horas para madurar el cristal. Después del filtrado de la mezcla, el sólido resultante se lavó con un disolvente mezclado (29,4 ml) de alcohol isopropílico y agua (2:1, v/v), y después se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el trihidrato de meropenem (9,3 g, 94,9 %). (pureza mediante HPLC: ≥ 99 %)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,5(1 H), 5,20(2H), 4,75(1 H), 4,26(2H), 3,4~3,8(4H), 3,3(2H), 3,0(6H), 2,62(1 H), 1,2~1,3(8H)

#### Ejemplo 4: preparación de trihidrato de meropenem

El agua fría (10 °C) para inyección (180 ml) se añadió al solvato de metanol seco de meropenem (9,8 g) preparado en el Ejemplo 1 o 2. La mezcla se agitó durante 2 minutos para obtener una solución (es decir, la Solución A que contiene una cantidad pequeña de sólido no disuelto), que se filtró después con un filtro estéril (Sartorius, 5182507T1-LG). La cantidad pequeña aislada de sólido no disuelto se lavó con agua para inyección (20 ml). La solución de lavado resultante se mezcló con la Solución A y después se enfrió a por debajo de 10 °C. La siembra (trihidrato de meropenem, 0,3 g) se añadió a la solución, que se agitó después a 0 a 5 °C durante 1 hora. La acetona (30 ml) fría (0 °C) se añadió a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. La acetona (20 ml) fría (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. La acetona (250 ml) fría (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora para madurar el cristal. Y también, la acetona (300 ml) fría (0 °C) se añadió adicionalmente a la mezcla, que se agitó después durante 2 horas para madurar el cristal. Después del filtrado de la mezcla, el sólido resultante se lavó con un disolvente mezclado (29,4 ml) de acetona y agua (2:1, v/v), y después se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el trihidrato de meropenem (9,2 g, 94,5 %). (pureza mediante HPLC: ≥ 99 %)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,5(1 H), 5,20(2H), 4,75(1 H), 4,26(2H), 3,4~3,8(4H), 3,3(2H), 3,0(6H), 2,62(1 H), 1,2~1,3(8H)

#### Ejemplo comparativo 1: preparación de trihidrato de meropenem

El trihidrato de meropenem crudo (10,0 g) se disolvió completamente en metanol (80 ml) frío (0 °C). Se añadieron EDTA (50 mg), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (100 mg), y carbono ENO (500 mg) a la solución resultante. La mezcla se filtró para separar el carbono, que se lavó después con metanol (5 ml) frío (0 °C). La solución de lavado se mezcló con el filtrado y la solución resultante se filtró con un filtro de 0,2 µm (Sartorius, 5182507T1-LG). El filtrado resultante se enfrió a 10 °C a 13 °C y después se añadió H<sub>2</sub>O (135 ml) a la misma. Se añadió acetona (600 ml) a la mezcla, que se agitó después durante 2 horas para madurar el cristal. Después del filtrado de la mezcla, el cristal resultante se lavó con un disolvente mezclado (40,0 ml) de acetona y agua (3:1, v/v), y después se secó para dar el trihidrato de meropenem (8,9 g, 89,0 %). (pureza mediante HPLC: ≥ 99 %)

#### Ejemplo comparativo 2: preparación de trihidrato de meropenem

El trihidrato de meropenem crudo (10,0 g) se disolvió completamente en metanol (80 ml) frío (0 °C). Se añadieron EDTA (50 mg), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (100 mg), y carbono ENO (500 mg) a la solución resultante. La mezcla se filtró para separar el carbono, que se lavó después con metanol (5 ml) frío (0 °C). La solución de lavado se mezcló con el filtrado y la solución resultante se filtró con un filtro de 0,2 µm (Sartorius, 5182507T1-LG). El filtrado resultante se enfrió a 10 °C a 13 °C y después se añadió H<sub>2</sub>O (135 ml) a la misma. Se añadió alcohol isopropílico (600 ml) a la mezcla, que se agitó después durante 2 horas para madurar el cristal. Después del filtrado de la mezcla, el cristal resultante se lavó con un disolvente mezclado (40,0 ml) de alcohol isopropílico y agua (3:1, v/v), y después se secó para dar el trihidrato de meropenem (8,95 g, 89,5 %). (pureza mediante HPLC: ≥ 99 %)

#### Ejemplo experimental: análisis de disolventes residuales

Los disolventes residuales en cada trihidrato de meropenem preparados en los Ejemplos 3 y 4 y los Ejemplos comparativos 1 y 2 se analizaron usando el espacio vacío de cromatografía de gases en las condiciones de la siguiente Tabla 1. Los resultados de los mismos se muestran en la siguiente Tabla 2.

&lt;Tabla 1&gt;

Columna	DB 624 (30 m * 0,52 mm) capa de película de 3 micrómetros
Gas portador	Helio
Caudal	3 ml/min
Temperatura del inyector	200 °C
Temperatura del detector	240 °C
Temperatura del horno	-Mantener la temperatura inicial (40 °C) durante 4 minutos. -Eleva a 100 °C a 10 °C/min y después mantenerla durante 2 min. -Eleva a 230 °C a 60 °C/min y después mantenerla durante 3 min. -Eleva a 40°C a 100°C/min y después mantenerla durante 1 min.
Vol. del inyector	1 ml
Calentamiento (de espacio vacío)	90 °C durante 20 min.
Relación	7/1

&lt;Tabla 2&gt;

	Disolvente residual (ppm)		
	Metanol	Acetona	Alcohol isopropílico
Ejemplo 3	87	-	405
Ejemplo 4	289	226	-
Ejemplo comparativo 1	2.546	292	-
Ejemplo comparativo 2	2.561	-	2.634

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 2, las formas de trihidrato de meropenem preparadas según la presente invención mostraron niveles significativamente más bajos de disolventes residuales que aquellos preparados según los métodos convencionales.

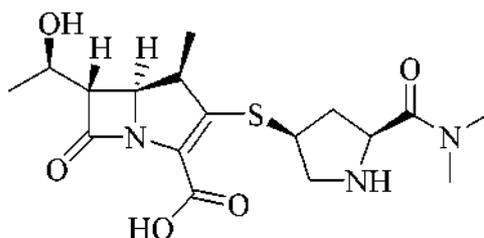
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una forma de trihidrato del compuesto de la Fórmula 1, que comprende:

- 5 (a) disolver en agua un solvato de metanol seco del compuesto de la Fórmula 1 en una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,62, 9,76, 12,17, 12,56, 12,99, 15,23, 16,20, 17,20, 18,33, 19,79, 20,24, 21,34, 22,03, 23,69, 24,54, 25,19 y 26,31  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) para obtener una solución;

10

<Fórmula 1>



- (b) añadir un antidisolvente a la solución obtenida en la etapa (a) para formar un precipitado; y  
(c) aislar el precipitado de la mezcla obtenida en la etapa (b).

15

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el solvato de metanol seco del compuesto de la Fórmula 1 es una forma cristalina que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1.

20

3. El proceso según la reivindicación 1, en el que el solvato de metanol seco del compuesto de la Fórmula 1 se obtiene mediante un proceso que comprende:

- (i) suspender el compuesto de la Fórmula 1 o su hidrato en metanol para formar un solvato de metanol del mismo; y  
(ii) filtrar la suspensión obtenida en la etapa (i), seguido del secado del solvato de metanol resultante.

25

4. El proceso según la reivindicación 3, en el que la suspensión se realiza a entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ .

5. El proceso según la reivindicación 3, en el que el metanol se usa en una relación de 1 ml a 10 ml basada en 1 g del compuesto de Fórmula 1 o su hidrato.

30

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la disolución de la etapa (a) se realiza a entre  $0^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ , opcionalmente a entre  $5^\circ\text{C}$  y  $15^\circ\text{C}$ .

35

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la siembra de trihidrato de meropenem en la solución obtenida a partir de la etapa (a), antes de realizar la etapa (b).

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el antidisolvente en la etapa (b) es alcohol isopropílico, acetona, tetrahidrofurano o etanol, opcionalmente el antidisolvente es alcohol isopropílico.

40

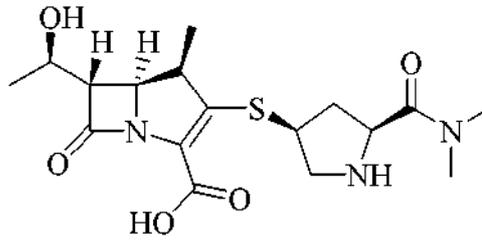
9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (b) se realiza a entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ , opcionalmente a entre  $5^\circ\text{C}$  y  $15^\circ\text{C}$ .

10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (b) se repite dos o más veces.

45

11. Un solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 en una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,62, 9,76, 12,17, 12,56, 12,99, 15,23, 16,20, 17,20, 18,33, 19,79, 20,24, 21,34, 22,03, 23,69, 24,54, 25,19 y 26,31  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ):

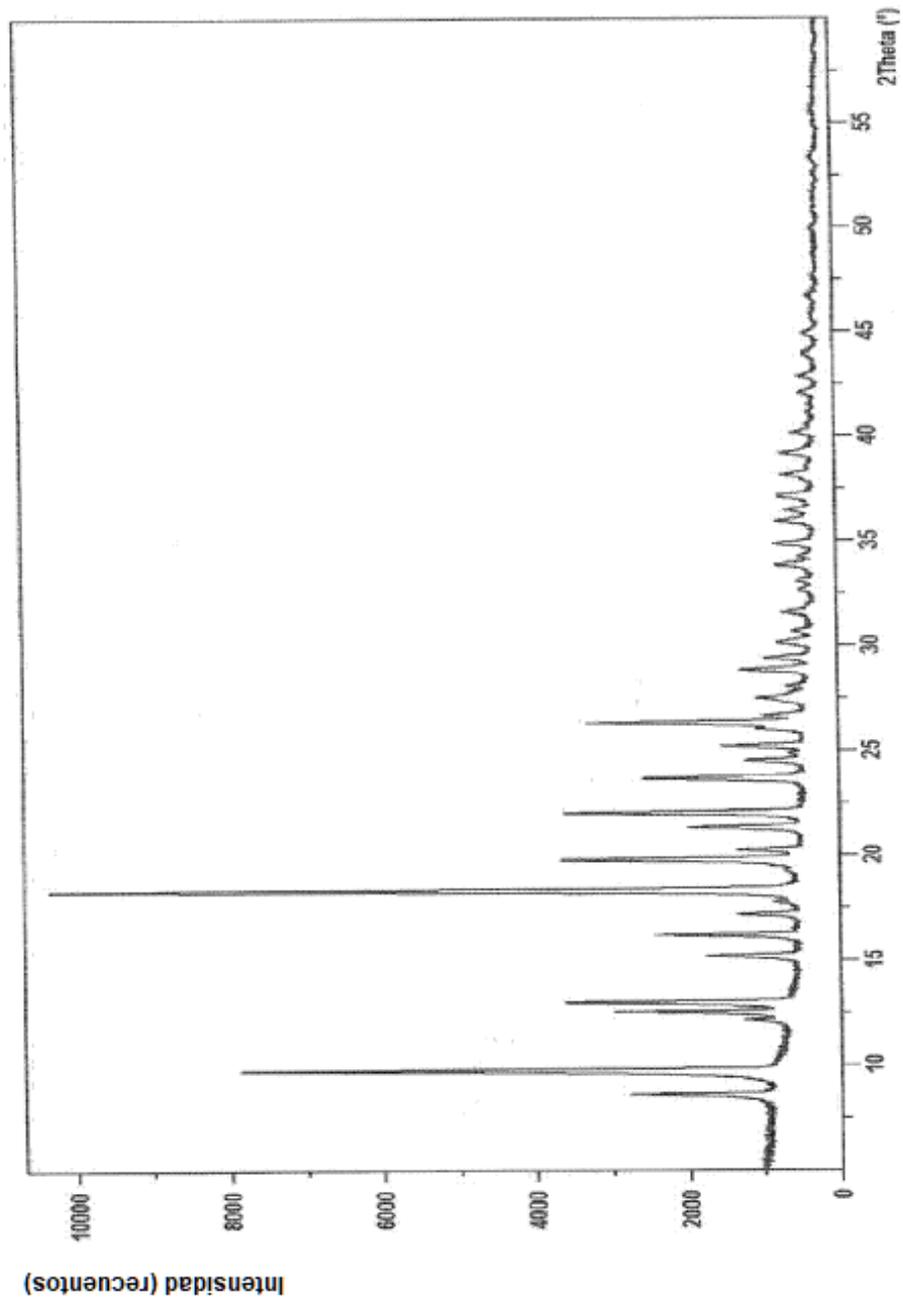
<Fórmula 1>



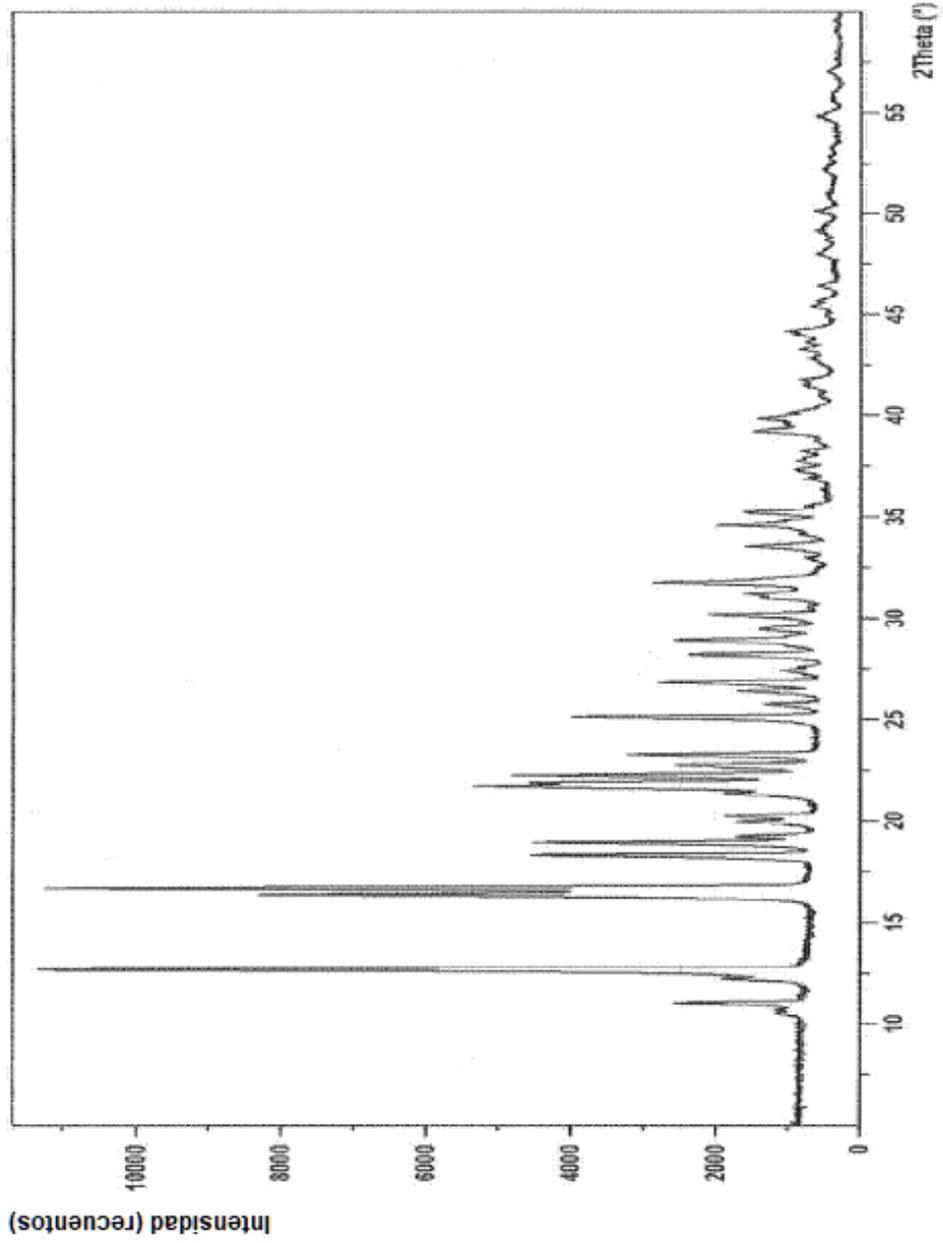
5 12. El solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 según la reivindicación 11, que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1.

13. El solvato de metanol del compuesto de la Fórmula 1 según la reivindicación 11, que tiene el espectro de infrarrojos de la Figura 4.

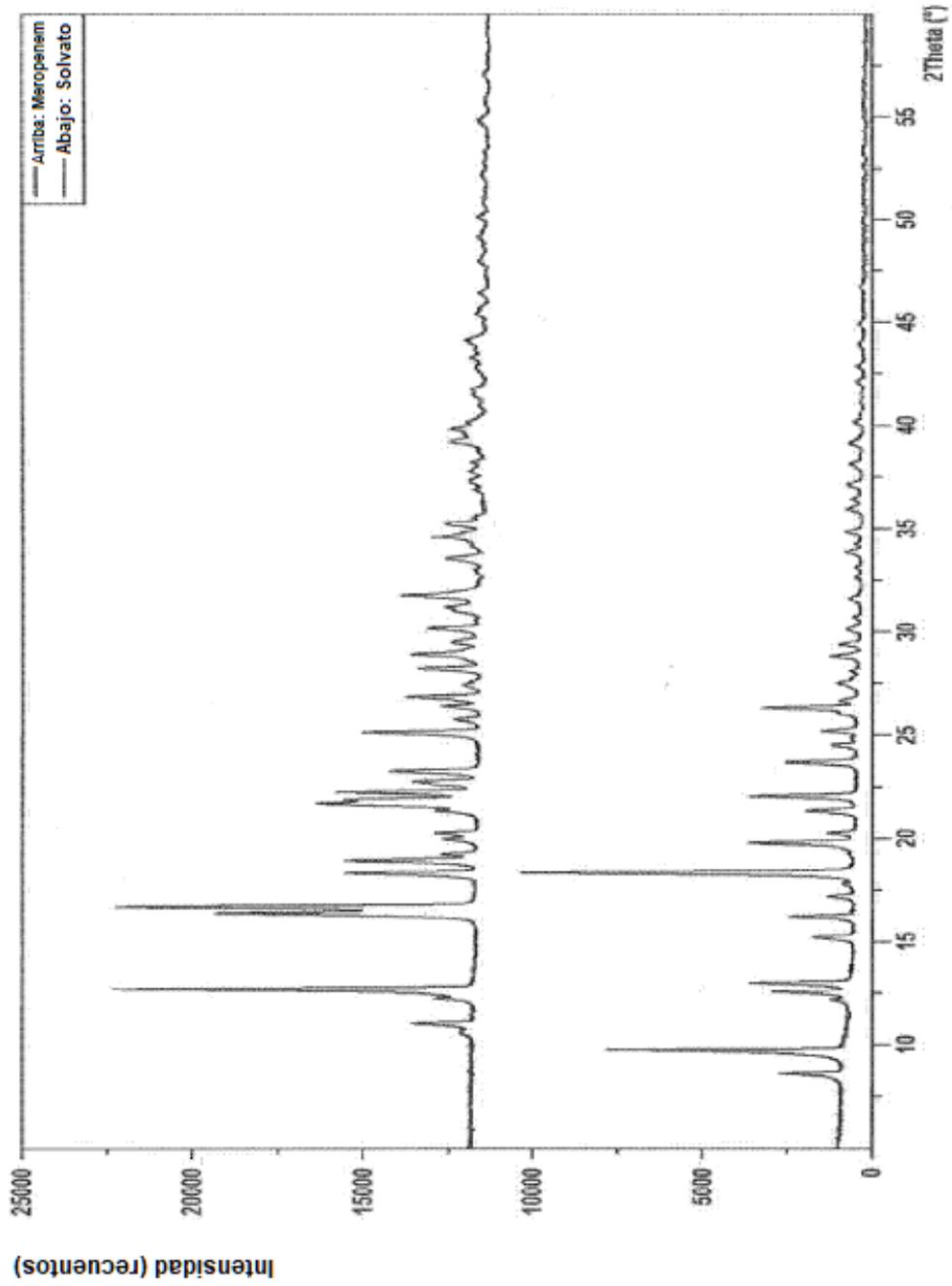
[Fig. 1]



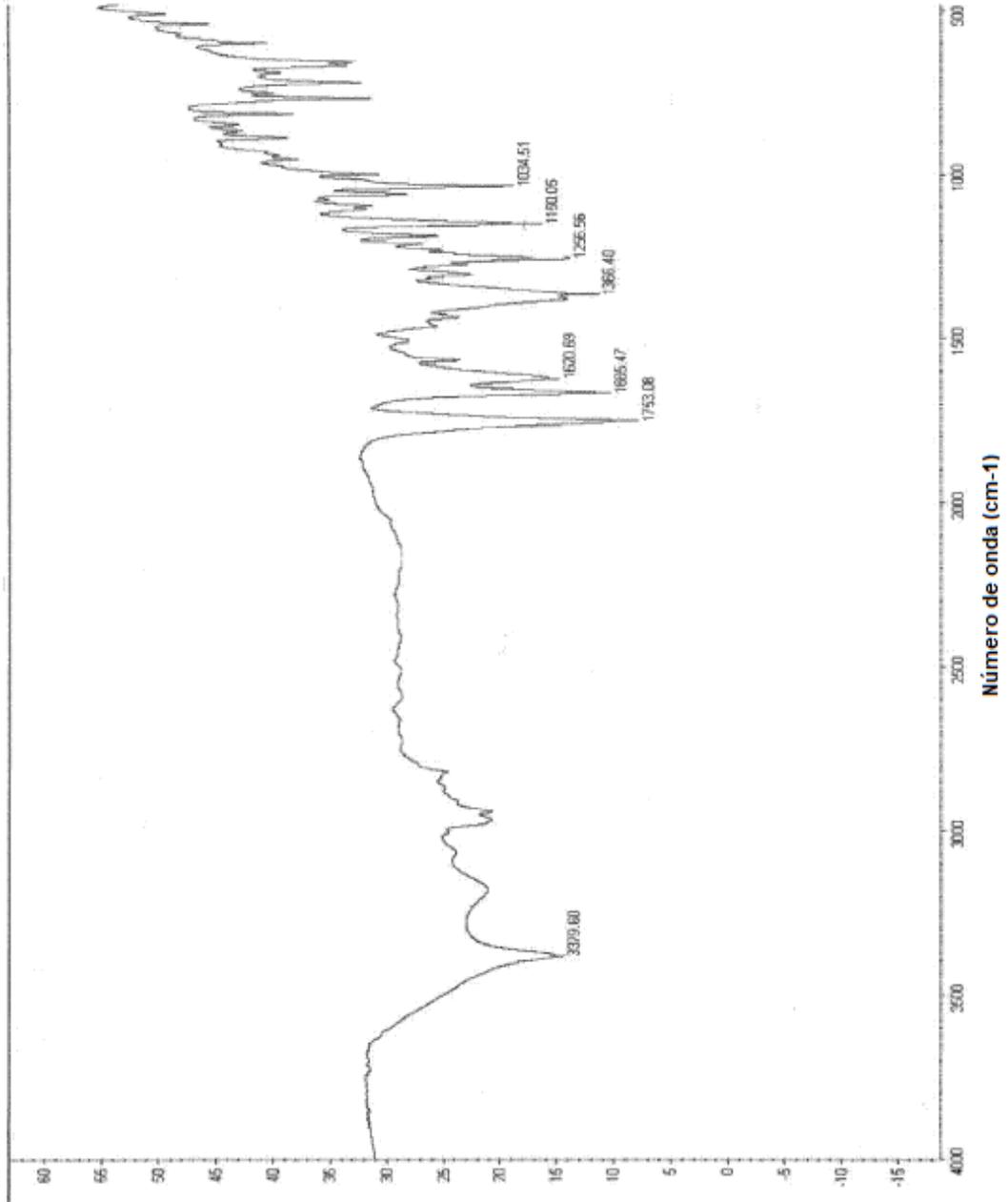
[Fig. 2]



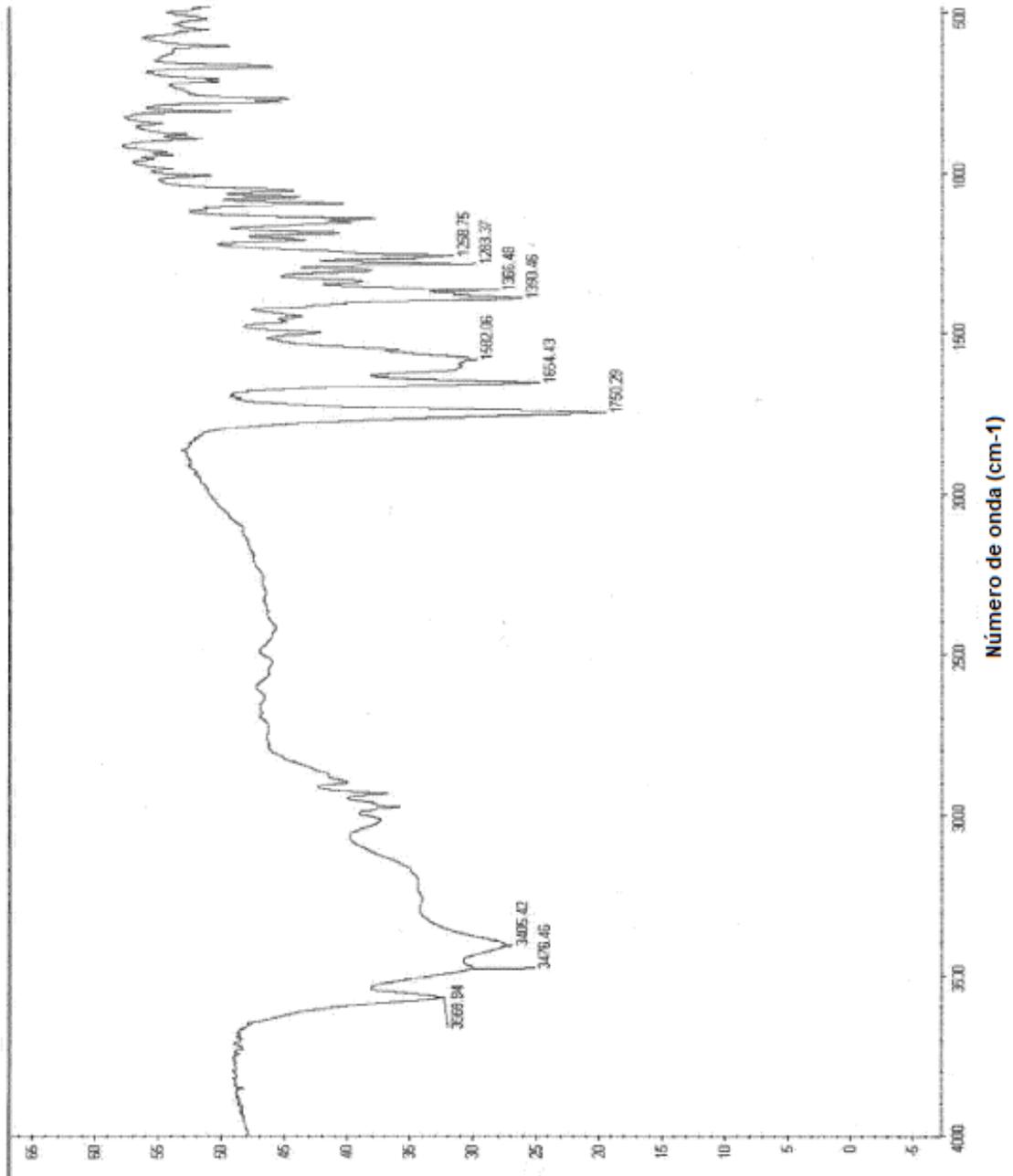
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

