

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 724**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2010 PCT/US2010/023122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10091131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2010 E 10703403 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2393808**

54 Título: **Forma cristalina de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona**

30 Prioridad:

03.02.2009 US 149402 P

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

11.12.2019

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:

**PHILLIPSON, DOUGLAS;
REICHENBACHER, KATHARINA;
DUGUID, ROBERT J. y
WARE, JACQUELINE A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 734 724 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

Forma cristalina de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona

5 Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/149.402, presentada el 3 de febrero de 2009,

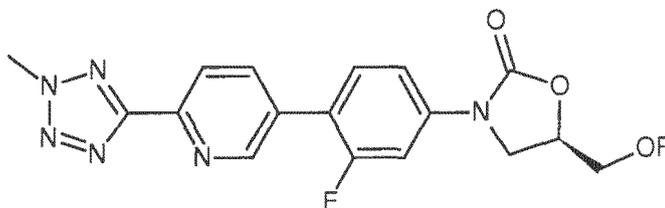
Antecedentes de la invención

10 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a una forma cristalina de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona y métodos de fabricación y usando la forma cristalina. La forma cristalina puede usarse como un compuesto farmacéuticamente activo en composiciones que son útiles para impedir el crecimiento de bacterias o para tratar pacientes que padecen infecciones bacterianas.

Descripción de la técnica relacionada

20 La Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 20070155798 desveló recientemente una serie de oxazolidinonas potentes antibacterianas que incluyen



25 en donde R = H, PO(OH)₂ y PO(ONa)₂.

Aunque esta solicitud de patente describe métodos para elaborar compuestos como el ácido libre (en donde R = PO(OH)₂) y la sal disódica (en donde R = PO(ONa)₂), no hay indicios de que alguno de los compuestos estuviera cristalizado o purificado de manera estable. Además, estos procesos incluyen el uso de reactivos que son altamente corrosivos, tales como ácido tricloroacético o explosivo, tal como éter etílico y por lo tanto no son adecuados para su uso comercial. Como se discute más adelante con más detalle, los intentos de cristalizar la sal disódica por los presentes inventores dieron como resultado una forma de sal cristalina inestable altamente higroscópica que se volvió amorfa al secarse.

35 Existe la necesidad en la técnica de una forma cristalina no higroscópica estable del ácido libre (en la que R = PO(OH)₂) o una sal del mismo que pueda verse y pesarse con precisión para su uso en formulaciones farmacéuticas. También, sería ventajoso si la forma cristalina no formara un gran número de polimorfos, ya que el número de polimorfos dificulta la capacidad de proporcionar reproduciblemente el polimorfo idéntico durante la fabricación. Hacer una forma cristalina particular que tenga estas propiedades es un proceso empírico, y un experto en la materia sería incapaz de predecir, entre la forma de ácido libre del compuesto farmacéutico o una de las sales correspondientes, cuáles cristalizarían, si es que lo hacen y en qué condiciones de cristalización. Además, un experto en la materia sería incapaz de predecir qué forma cristalina tendría las propiedades beneficiosas de estabilidad, capacidad de vertido, no higroscopidad y reproducibilidad.

45 Además, los métodos mejorados para fabricar el ácido libre se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna a Trius Therapeutics, Inc.

Las dificultades para filtrar el material cristalino y procesar el material cristalino en formas de dosificación, tales como comprimidos, han surgido porque el ácido libre forma partículas finas que retrasan el tiempo de procesamiento. Por lo tanto, también existe la necesidad en la técnica de una forma cristalina del compuesto y métodos relacionados que superen estas dificultades de procesamiento.

Además, sería ventajoso tener un compuesto purificado que sea adecuado para composiciones farmacéuticas.

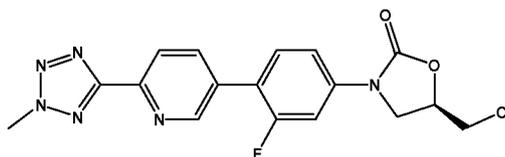
Sumario de la invención

55 Sorprendentemente, un dihidrogenofosfato (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona cristalino **1** (R = PO(OH)₂), fue más estable y no higroscópico que las formas de sal que se probaron. Además, a diferencia de las cristalizaciones típicas, en donde las condiciones de cristalización, tales como las condiciones del solvente y la temperatura, determinan la forma cristalina particular, la misma forma cristalina

de **1** ($R = PO(OH)_2$) se produjo usando muchos disolventes y condiciones de cristalización. Por lo tanto, la forma cristalina era muy estable, se hizo de manera reproducible e ideal para la producción comercial porque redujo las posibilidades de que otros polimorfos formaran impurezas contaminantes durante la producción. Sin embargo, en todas las pruebas preliminares, el ácido libre cristalizó como partículas finas, lo que dificulta el filtrado y el procesamiento.

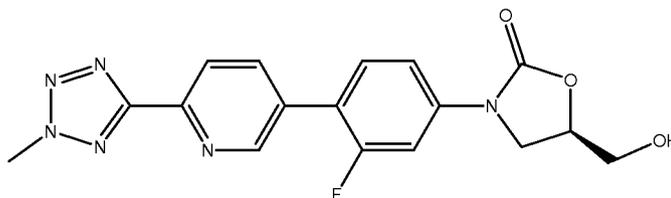
Para superar las dificultades en el procesamiento y filtrado del dihidrogenofosfato de (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona cristalina **1** ($R = PO(OH)_2$), los procesos descritos en el presente documento dan como resultado un tiempo de filtrado significativamente reducido, evitan más disolventes tóxicos y aumentan significativamente la facilidad de preparación de formas de dosificación, tales como comprimidos. Se ha encontrado que la implementación de diversos procesos puede controlar la distribución del tamaño de partícula del material resultante, que es útil para hacer la forma cristalina, y para la producción comercial y el uso farmacéutico. Sorprendentemente, el proceso para aumentar el tamaño de partícula reduce la cantidad de impureza del dímero, en comparación con el proceso para fabricar el ácido libre desvelado en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089. Por lo tanto, también se proporcionan diversos métodos para fabricar y usar la forma cristalina.

Además, mediante el uso de métodos para fabricar el ácido libre divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en el presente documento, puede formarse un ácido cristalino libre con al menos un 96 % de pureza en peso que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



(en lo sucesivo en el presente documento "la impureza cloro"), es decir, (*R*)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona en una cantidad menor que el 1 %.

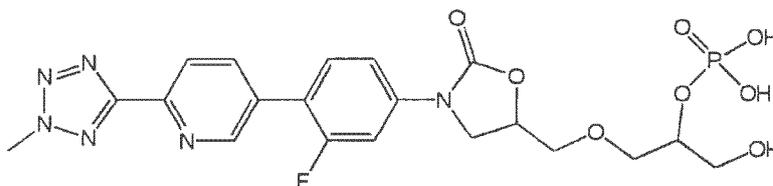
De forma análoga, mediante el uso de métodos para fabricar el ácido libre divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en el presente documento, puede formarse un ácido cristalino libre con al menos un 96 % de pureza en peso que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



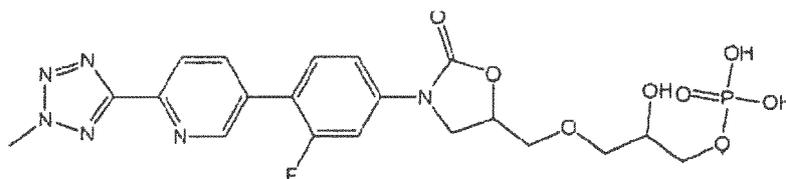
(en lo sucesivo en el presente documento "TR-700"), es decir, 5*R*)-3-(3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-pyridin-3-il]-fenil)-5-hidroxiometil-1,3-oxazolidin-2-ona, en una cantidad menor del 1 %.

El ácido libre cristalino puede tener uno o más de los atributos descritos en el presente documento.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan partículas cristalinas que comprenden al menos aproximadamente un 96 % en peso de dihidrogenofosfato de (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona caracterizándose por un diámetro de volumen medio de al menos aproximadamente 1,0 μm ; el 90 % del volumen total de las partículas tiene un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 μm ; y/o el 10 % del volumen total de las partículas tiene un diámetro promedio de al menos aproximadamente 0,5 μm en donde el resto de las partículas comprenden al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

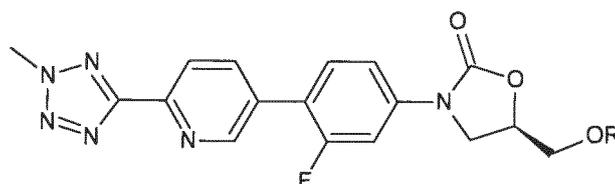


45
y

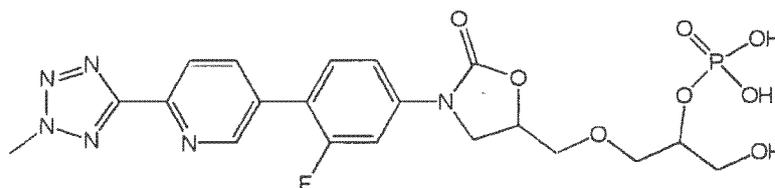


De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende las partículas cristalinas de acuerdo con el primer aspecto de la invención, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

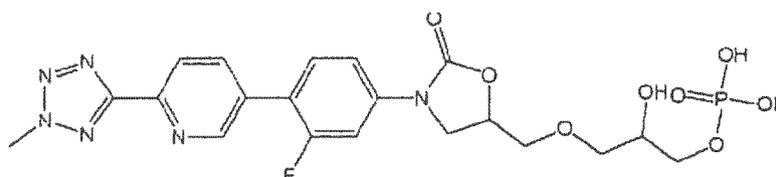
De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde R = PO(ONa)₂, en donde dicho compuesto está presente al menos aproximadamente el 96 % en peso y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una sal sódica de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



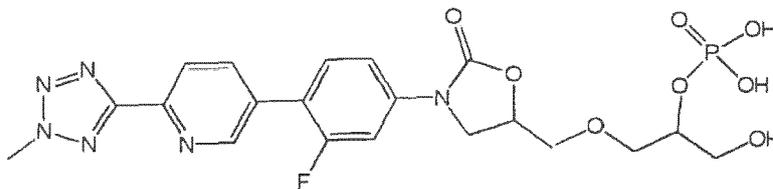
y



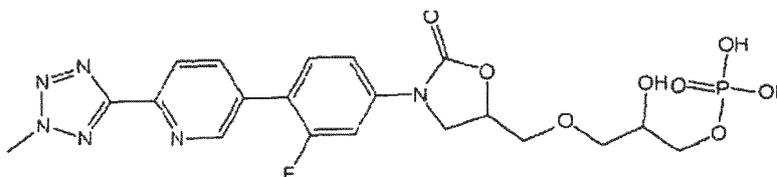
De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona una composición que comprende: una cantidad eficaz de las partículas cristalinas del primer aspecto de la invención; y/o la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención; y/o la composición farmacéutica del tercer aspecto de la invención, para su uso en el tratamiento de una infección bacterial.

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un proceso para fabricar las partículas cristalinas de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende poner en contacto inmediatamente una sal acuosa de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxi metil oxazolidin-2-ona cristalina con una solución ácida para formar dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxi metil oxazolidin-2-ona cristalizada antes de la etapa de filtrado; y el secado de las partículas cristalizadas.

De acuerdo con un sexto aspecto de la invención se proporcionan partículas cristalinas que comprenden al menos el 96 % en peso del dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxi metil oxazolidin-2-ona; y al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



y



5

Estas y otras realizaciones se describen más detalladamente más adelante.

Breve descripción de los dibujos

10

La Figura 1, el espectro FT-Raman del cristalino **1** (R = PO(OH)₂).

La Figura 2 muestra el patrón de polvo de rayos X del cristalino **1** (R = PO(OH)₂).

La Figura 3 muestra el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristalino **1** (R = PO(OH)₂).

La Figura 4 muestra el espectro de RMN ¹H de **1** (R = PO(OH)₂).

15

La figura 5 muestra el diagrama TG-FTIR de cristalino **1** (R = PO(OH)₂).

La Figura 6 es un diagrama que muestra el comportamiento de la absorción dinámica de vapor (DVS) del cristalino **1** (R = PO(OH)₂).

La Figura 7 es un esquema de proceso de fabricación para **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) en una forma de dosificación del comprimido.

20

La Figura 8 es un esquema de proceso de fabricación para **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) Solución de compuestos para la liofilización.

La Figura 9 es un esquema de proceso de fabricación para **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) para Inyección, 200 mg/vial: filtrado estéril, relleno y liofilización.

25

La Figura 10 es una distribución representativa del tamaño de partícula del ácido libre cristalino sin tener en cuenta el control de la distribución del tamaño de partícula como también se describe en el presente documento.

La Figura 11 es una distribución representativa del tamaño de partícula de ácido libre cristalino fabricada usando procesos de laboratorio para controlar el tamaño de partícula descrito en el presente documento.

La Figura 12 es una distribución representativa del tamaño de partícula del ácido libre cristalino fabricada usando procesos de fabricación a escala para controlar el tamaño de partícula descrito en el presente documento.

30

Descripción detallada de la realización preferida

35

Se prepararon dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxi metil oxazolidin-2-ona **1** (R = PO(OH)₂), que a veces se denomina en el presente documento como "ácido libre" o "TR-701 FA" y varias de sus sales en diversas condiciones de cristalización para determinar cuál de los materiales formaría el compuesto cristalino más estable y menos higroscópico. El proceso empírico de hacer formas cristalinas del ácido libre y sus sales dio como resultado la selección de un ácido libre cristalino que, además de una estabilidad superior y no higroscopicidad, se hizo reproducible en diversas condiciones de cristalización, que posteriormente se purificó y se secó.

40

Específicamente, la mayoría de las sales que se evaluaron eran difíciles de preparar en forma cristalina o eran inestables, tales como en una forma purificada o seca. Por ejemplo, con respecto a la sal monosódica, no se detectó la formación de un hidrato estable. También, el material contenía más del 10 % en peso de agua y, por lo tanto, el material era muy higroscópico y, por lo tanto, no era adecuado para el uso deseado.

45

Se formó un hidrato cristalino de sal disódica, pero era inestable y contenía el 19,6 % en peso de agua. La sal disódica, sin embargo, era muy soluble. El secado del hidrato dio como resultado muestras amorfas. El contenido de agua de una muestra amorfa fue de aproximadamente 6,2 % en peso.

50

Un material sólido cristalino no se aisló para un di-potasio.

Se preparó una sal de hemicalcio como un cristal, sin embargo, era indebidamente higroscópica.

Se formó un material cristalino de sal de hemimagnesio que parecía contener varios hidratos de una sal y, por lo tanto, la presencia de diversos polimorfos lo haría menos deseable para su uso en una formulación. En un experimento, una sal de magnesio tenía un punto de fusión de 152,8 °C, lo que en este caso indicaba que este material era menos estable en comparación con el ácido libre.

5 El ácido libre formó cristales, que no eran higroscópicos después de filtrar y secar, que mostraron una solubilidad acuosa de 0,1 mg/ml (pH = 3,2 de la solución saturada). El punto de fusión del material cristalino fue de aproximadamente 255-258 °C y, por lo tanto, fue muy estable a una temperatura relativamente alta.

10 En general, las condiciones de cristalización suelen ser críticas para formar un polimorfo particular; sin embargo, sorprendentemente, el mismo polimorfo de ácido libre se formó en todas las diversas condiciones en las que se formó el ácido libre cristalino.

15 En algunas realizaciones, el material cristalino no es higroscópico, por lo que no absorbe y retiene fácilmente el agua de la atmósfera. En algunas realizaciones, el material "no higroscópico" tiene un contenido de agua de menos del 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % de agua en peso.

20 De forma ventajosa, el ácido libre puede usarse para hacer una formulación sólida y una formulación intravenosa (IV). Durante la evaluación, se encontró que la sal disódica, aunque inadecuada para composiciones sólidas, tales como comprimidos, era muy soluble y, por lo tanto, adecuada para formulaciones IV. Por lo tanto, en otra realización, se prepara un polvo liofilizado estéril para inyección formando una sal disódica *in situ* con hidróxido sódico y liofilizando la solución resultante. La sal disódica es altamente soluble y, por lo tanto, es ventajoso para reconstituirla en agua estéril para producir una solución. En algunas realizaciones, la solución resultante se puede agregar a una bolsa intravenosa. La bolsa puede contener una solución isotónica, tal como el cloruro sódico al 0,9 % o dextrosa al 5 %.

25 En algunas realizaciones, la solución salina, tal como sal disódica o monosódica, puede liofilizarse congelando la solución en un liofilizador a aproximadamente -50 a -30 °C a aproximadamente 0,1 a 1 grado/minuto y manteniéndola durante aproximadamente 200-700 minutos, momento en el cual la cámara en el liofilizador se evacua a aproximadamente 200-250 militorr y la temperatura se eleva hasta aproximadamente -30 a aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 grados/minuto. El producto se mantiene de -30 a aproximadamente -10 °C durante aproximadamente 1000-2500 minutos y después la temperatura se eleva a aproximadamente 21-35 °C a aproximadamente 0,1 a 1 grados/minuto y se mantiene durante 1000-2500 minutos para dar el producto terminado.

35 En realizaciones de algunos métodos de preparación, el ácido libre cristalino dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona **1** (R = PO(OH)₂) puede prepararse por acidificación de una solución acuosa de la sal correspondiente, tal como la sal disódica **1** (R = PO(ONa)₂).

40 Se puede usar cualquier sal del ácido libre **1** (R = PO(OH)₂) para regenerar el ácido libre mediante acidificación. En algunas realizaciones, la sal es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. En otras realizaciones, la sal es una sal de metal alcalino, tal como una sal disódica de **1** (R = PO(OH)₂).

45 Se encontró que la elección del ácido no es crítica. Cualquier ácido que sea suficientemente ácido para protonar doblemente la sal disódica de fosfato **1** (R = PO(ONa)₂) u otra sal, puede usarse para producir el ácido libre **1** (R = PO(OH)₂). En algunas realizaciones, el ácido es HCl, HBr o H₂SO₄.

50 Después de disolver la sal del dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metil-tetrazol-5-il)-piridin-5-il)-3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-metiloxazolidin-2-ona, y después de, acidificando la solución salina para formar cristales, los cristales pueden filtrarse del sobrenadante. En algunas realizaciones, los cristales húmedos pueden secarse, por ejemplo usando vacío o liofilizando los cristales.

En algunas realizaciones, cristalino se refiere a material cristalino uniforme de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metil-tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona cristalina, tales como cristales sustancialmente puros.

55 Los términos "alrededor de", "aproximadamente" y "sustancialmente" como se usan en el presente documento representan una cantidad cercana a la cantidad establecida que aún realiza la función deseada o logra el resultado deseado. Por ejemplo, los términos "alrededor de", "aproximadamente" y "sustancialmente" puede referirse a una cantidad que está dentro de menos del 10 % de, dentro de menos del 5 % de, dentro de menos del 1 % de, dentro de menos del 0,1 % de y dentro de menos del 0,01 % de la cantidad indicada.

60 Por ejemplo, en la industria farmacéutica, es práctica habitual proporcionar material sustancialmente puro al formular composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, "sustancialmente puro" se refiere a la cantidad de pureza requerida para formular productos farmacéuticos, que puede incluir, por ejemplo, una pequeña cantidad de material amorfo u otro material, en donde el material aún puede alcanzar una capacidad de vertido, falta de higroscopicidad y pureza adecuadas para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el ácido libre cristalino es sustancialmente puro contiene al menos aproximadamente el 96 % de ácido libre cristalino en peso, tal como al menos

- aproximadamente el 96,1 %, 96,2 %, 96,3 %, 96,4 %, 96,5 %, 96,6 %, 96,7 %, 96,8 %, 96,9 %, 97 %, 97,1 %, 97,2 %, 97,3 %, 97,4 %, 97,5 %, 97,6 %, 97,7 %, 97,8 %, 97,9 %, 98 %, 98,1 %, 98,2 %, 98,3 %, 98,4 %, 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % de ácido libre cristalino en peso. En algunas realizaciones, la sal di o monosódica en formulaciones descritas en el presente documento tienen al menos aproximadamente el 96 %, 96,1 %, 96,2 %, 96,3 %, 96,4 %, 96,5 %, 96,6 %, 96,7 %, 96,8 %, 96,9 %, 97 %, 97,1 %, 97,2 %, 97,3 %, 97,4 %, 97,5 %, 97,6 %, 97,7 %, 97,8 %, 97,9 %, 98 %, 98,1 %, 98,2 %, 98,3 %, 98,4 %, 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % de sal cristalina en peso. En formulaciones farmacéuticas, es útil para proporcionar un sólido cristalino no pegajoso dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona que puede verse y pesarse con precisión para su uso en, por ejemplo, comprimidos y cápsulas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el material cristalino está en forma vertible de modo que las partículas no se adhieran fuertemente entre sí o al recipiente en el que está contenido, de manera que sea capaz de fluir de manera uniforme y constante desde un recipiente.
- 15 La preparación del ácido libre dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona 1 ($R = PO(OH)_2$) y de su sal disódica 1 ($R = PO(ONa)_2$) se describe en la Sol. de Patente de Estados Unidos n.º 2007/0155798 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089, el último de los cuales se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud.
- 20 En realizaciones de algunos métodos de preparación, el ácido libre cristalino dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona 1 ($R = PO(OH)_2$) puede prepararse por acidificación de una solución acuosa de la sal correspondiente, tal como la sal disódica 1 ($R = PO(ONa)_2$).
- 25 Se puede usar cualquier sal del ácido libre 1 ($R = PO(OH)_2$) para regenerar el ácido libre mediante acidificación. En algunas realizaciones, la sal es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. En otras realizaciones, la sal es una sal de metal alcalino, tal como una sal disódica de 1 ($R = PO(OH)_2$).
- 30 En realizaciones adicionales de algunos métodos de preparación, el propio ácido libre puede usarse para preparar la forma cristalina por disolución en un disolvente de disolución, tal como un disolvente apróticos dipolar, por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO) o 1-metil-2-pirrolidona (NMP) seguido de la adición de un disolvente que induce a la cristalización, tal como etanol, acetona, acetonitrilo, dioxano, heptanos, alcohol isopropílico, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, agua, diclorometano, metil isobutil cetona y acetato de etilo. En algunas realizaciones, la disolución y los disolventes inductores de la cristalización pueden ser un disolvente puro o una mezcla de disolventes puros, y pueden estar en forma de un líquido, un vapor o una segunda capa. En algunas realizaciones de los dos últimos casos, el disolvente que induce la cristalización puede emplearse de acuerdo con el método de difusión de vapor de cristales en crecimiento, o el método de capa de disolvente, los cuales son bien conocidos por los expertos en la materia.
- 35 En realizaciones adicionales de algunos métodos de preparación, el ácido libre puede disolverse en al menos un disolvente aprótico dipolar tal como DMSO o NMP a una temperatura elevada, y el ácido libre cristalino 1 ($R = PO(OH)_2$) obtenido por enfriamiento de la solución resultante, de acuerdo con métodos bien conocidos para aquellos expertos en la materia. El disolvente puede ser puro o en sí mismo una mezcla de disolventes puros.
- 40 En formulaciones farmacéuticas, es útil para proporcionar un compuesto cristalino sólido que se puede formar fácilmente en formas de dosificación, por ejemplo, comprimidos. Además, es útil acortar el tiempo necesario para hacer un compuesto. A fin de abordar estas necesidades, en algunas realizaciones, se describe un método para hacer cristalino 1 ($R = PO(OH)_2$) que resulta en un aumento del tamaño de partícula que disminuye significativamente el tiempo de filtrado causado por partículas finas que ralentizan la etapa de filtrado. En realizaciones adicionales, el cristalino 1 ($R = PO(OH)_2$) tiene una distribución de tamaño de partícula particular, por ejemplo, que resulta directamente del método sin depender del tamizado del material únicamente para obtener la distribución de tamaño de partícula.
- 45 Para este fin, en algunas realizaciones, el mayor tamaño de partícula resultante del cristalino 1 ($R = PO(OH)_2$) se puede obtener mediante un procedimiento de precipitación a alta temperatura. Además, en realizaciones en donde se usa un ácido para formar el ácido libre a partir de la sal, se encontró que el aumento de la velocidad a la que se añadió la mezcla de reacción al ácido afecta el tamaño de partícula y hace que las partículas sean más grandes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede ponerse en contacto con la solución ácida lo más rápido posible, de modo que exista un contacto esencialmente inmediato con la solución ácida. En métodos convencionales, la mezcla de reacción se puso en contacto con la solución ácida más lentamente, porque la solución ácida se agregó a la mezcla de reacción y, por lo tanto, la mezcla de reacción puede no ponerse en contacto con la solución ácida hasta algún tiempo después de la adición de la solución ácida, causando un tamaño de partícula mucho menor. Se encontró que invirtiendo la etapa, es decir, añadiendo la mezcla de reacción a la solución ácida, permitirá que la mezcla de reacción entre en contacto con el ácido de manera efectiva en el transcurso de la introducción de la mezcla de reacción en la solución ácida, lo que da como resultado un material de tamaño de partícula más grande. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el contacto inmediato se hace añadiendo la mezcla de reacción a la solución ácida. La mezcla de reacción puede bombearse en la solución ácida con el tiempo, por ejemplo, durante unas pocas horas, tal como 1-4 horas.
- 50
- 55
- 60
- 65

En algunas realizaciones, se puede preparar una solución que contiene etanol acuoso o THF de TR-701FA añadiendo una solución de bicarbonato sódico, por ejemplo, una solución al 2-10 % en peso, tal como una solución al 5 %. En algunas realizaciones, la solución puede añadirse a una solución ácida acuosa y etanol o THF para formar el ácido libre. En algunas realizaciones, de aproximadamente 0,5-10, aproximadamente 1,5-3,0 o aproximadamente 2,2
 5 equivalentes de HCl 1 M pueden usarse. Además, en algunas realizaciones, pueden usarse aproximadamente 1-10 volúmenes, aproximadamente 2-6 volúmenes, o aproximadamente 4 volúmenes de etanol. También puede usarse THF. En algunas realizaciones, la solución que incluye el ácido clorhídrico y el etanol se puede mantener a aproximadamente 40-100 °C, aproximadamente 60-70 °C o aproximadamente 65 a 70 °C. El ácido y el alcohol pueden ajustarse. El TR-701FA cristalizó durante esta adición con una cantidad reducida de finos en el producto en
 10 comparación con los métodos descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, el etanol o THF evita que el ácido libre se gelifique durante el proceso.

La distribución de tamaño de partícula típica se mide usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser, a saber un Malvern Mastersizer. D10 (µm) representa el diámetro por debajo del cual se encuentra el 10 % del volumen total de partículas. D50 (µm) es el diámetro del volumen medio. D90 (µm) es el diámetro por debajo del cual se encuentra el 90% del volumen total de partículas.

En algunas realizaciones, cuando no está controlado el tamaño de la partícula, el 10 % del volumen total de partículas puede tener un diámetro inferior a aproximadamente 0,28 µm, el diámetro del volumen medio puede ser aproximadamente 0,79 µm y el 90 % del volumen total de partículas puede tener un diámetro inferior a aproximadamente 0,44 µm. Al controlar (aumentar) el tamaño de partícula usando los métodos descritos en el presente documento, las partículas son significativamente más grandes en general.

En algunas realizaciones, cuando el tamaño de partícula se controla usando los métodos descritos en el presente documento para aumentar el tamaño de partícula, el 10 % del volumen total de partículas puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 0,5 µm, y/o el diámetro del volumen medio puede ser al menos aproximadamente 1,0 µm y/o el 90 % del volumen total de partículas puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 µm. En algunas realizaciones, cuando se controla el tamaño de la partícula (para incrementar el tamaño de la partícula), el 10 % del volumen total de las partículas puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 0,5-10 µm, tal como aproximadamente 1-5 µm. Por ejemplo, cuando se controla el tamaño de la partícula (para incrementar el tamaño de la partícula), el 10 % del volumen total de las partículas puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 o 10,0 µm.

En algunas realizaciones, cuando se controla el tamaño de la partícula (para incrementar el tamaño de la partícula), el diámetro del volumen medio puede ser mayor que aproximadamente 1,0 µm, y tener un diámetro promedio de volumen medio promedio de aproximadamente 1-44 µm, aproximadamente 1-40 µm, aproximadamente 10-35 µm, aproximadamente 20-30 µm o aproximadamente 25-29, tal como aproximadamente 27 µm. En algunas realizaciones, cuando se controla el tamaño de la partícula para incrementar el tamaño de la partícula, el diámetro promedio del volumen medio puede ser aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43 o 44 µm. Por ejemplo, el diámetro promedio del volumen medio puede ser aproximadamente 25, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9 o 29 µm.

En algunas realizaciones, cuando se controla el tamaño de la partícula (para incrementar el tamaño de la partícula), el 90 % del volumen total de partículas puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 µm, tal como aproximadamente 45-100, aproximadamente 45-80, aproximadamente 55-75 o aproximadamente 64-68, tal como aproximadamente 66. En algunas realizaciones, cuando se controla el tamaño de la partícula, el 90 % del volumen total de las partículas puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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 o 100 µm. Por ejemplo, el 90 % del volumen total de las partículas puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 64, 64,1, 64,2, 64,3, 64,4, 64,5, 64,6, 64,7, 64,8, 64,9, 65, 65,1, 65,2, 65,3, 65,4, 65,5, 65,6, 65,7, 65,8, 65,9, 66, 66,1, 66,2, 66,3, 66,4, 66,5, 66,6, 66,7, 66,8, 66,9, 67, 67,1, 67,2, 67,3, 67,4, 67,5, 67,6, 67,7, 67,8, 67,9 o 68 µm.

El ácido libre cristalino 1 (R = PO(OH)₂) se puede caracterizar por tener el FT-Raman, por ejemplo, como se muestra en la Figura 1, y la difracción de rayos X en polvo, por ejemplo, como se muestra en la Figura 2, con los datos numéricos correspondientes, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. La Figura 3, la Figura 4, la Figura 5 y la Figura 6 muestran ejemplos del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC), solución del espectro de RMN ¹H, el diagrama TG-FTIR y el comportamiento de la absorción dinámica de vapor (DVS) del cristalino 1 (R = PO(OH)₂) respectivamente.

Tabla 1 Datos espectroscópicos de FT-Raman para el ácido libre cristalino 1 (R = PO(OH)₂)

Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad absoluta
1612,9	2,57
1579,0	0,38
1521,3	0,25
1455,8	0,26
1404,9	0,39
1324,4	0,82
1274,7	0,24
1149,9	0,17
1018,3	0,22

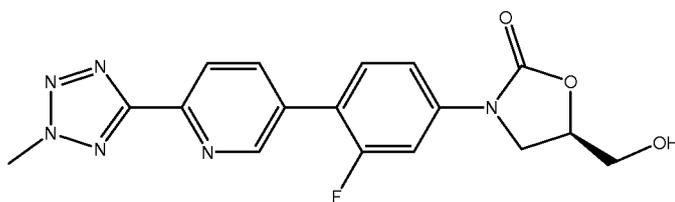
Tabla 2 Datos de difracción del patrón de polvo de rayos X para el ácido libre cristalino 1 (R = PO(OH)₂)

Ángulo 2Theta/°	Intensidad / %
10,6	17
13,7	6
13,9	8
14,7	38
15,2	28
15,4	28
15,7	16
16,6	65
17,1	10
19,2	19
20,3	100
21,4	25
22,4	23
23,2	8
23,6	7
24,7	29
25,3	14
25,9	8
26,8	82
28,2	44
28,4	24
29,0	8
30,3	8
30,8	11
31,0	13
31,9	8
33,5	17
34,7	7

5 En algunas realizaciones, los picos distintivos para el ácido libre cristalino comprenden los siguientes picos: 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8° y 28,2°.

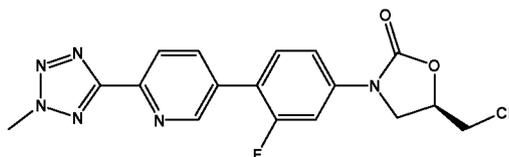
En otras realizaciones, los picos distintivos para el ácido libre cristalino comprenden los siguientes picos: 10,6°, 13,9°, 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8° y 28,2°.

10 En algunas realizaciones, el ácido libre cristalino comprende impurezas que están presentes en menos del 1 % del ácido libre cristalino purificado. Estas impurezas incluyen



es decir, 5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-piridin-3-y1]-fenil}-5-hidroximetil-1,3-oxazolidin-2-ona ("TR-700") y/o

5



es decir, (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona ("impureza de cloro").

10

Del material producido convencionalmente que tiene impurezas que se identificaron usando HPLC en el Ejemplo 15, estaba presente al menos el 2 % en peso de la impureza de cloro. En el ácido libre cristalino purificado fabricado usando el método para fabricar el ácido libre descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y los métodos de cristalización desvelados en el presente documento, la impureza de cloro estaba presente en menos de aproximadamente el 1 % en peso, tal como menos de aproximadamente el 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % en peso del ácido libre cristalino. En algunas realizaciones la impureza de cloro puede reducirse a mucho menos que el 0,1 % en peso, tales como, menos que aproximadamente el 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02% o 0,01% en peso del ácido libre cristalino. En algunas realizaciones, el ácido libre cristalino purificado está sustancialmente libre de la impureza de cloro.

20

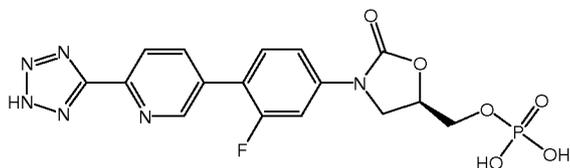
Del material producido convencionalmente que tiene impurezas que se identificaron usando HPLC en el Ejemplo 15, estaba presente al menos aproximadamente el 1 % en peso de la impureza TR-700. En el ácido libre cristalino purificado fabricado usando el método para fabricar el ácido libre descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y los métodos de cristalización desvelados en el presente documento, la impureza TR-700 estaba presente en menos de aproximadamente el 1 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido libre cristalino contiene menos de aproximadamente el 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % en peso de la impureza TR-700. En algunas realizaciones, el ácido libre cristalino está sustancialmente libre de la impureza TR-700.

25

30

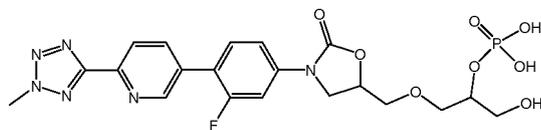
Además, el ácido libre cristalino purificado fabricado usando el método para fabricar el ácido libre desvelado en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y los métodos de cristalización desvelados en el presente documento, también puede distinguirse del ácido libre cristalino producido convencionalmente por la presencia de los siguientes compuestos. Por ejemplo, las siguientes impurezas no se encontraron en una muestra de ácido libre cristalino producido convencionalmente como se muestra en el Ejemplo 15:

35



(en lo sucesivo en el presente documento "des-metil TR-701"), es decir, dihidrogenofosfato de ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metilo;

40



sustitución de hidrógeno por deuterio, carbono por ^{13}C , nitrógeno por ^{15}N o fósforo por ^{32}P) también pueden producirse fácilmente. Todas dichas variantes están contempladas dentro del alcance de esta divulgación.

5 En diversas realizaciones, el ácido libre purificado cristalizado desvelado en el presente documento puede usarse solo, en combinación con otros compuestos descritos en el presente documento o en combinación con uno o más agentes activos en los campos terapéuticos descritos en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes tensioactivos, vehículos adicionales, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película y asistentes de recubrimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos; y una composición desvelada en el presente documento. Se conocen bien en la técnica farmacéutica vehículos o diluyentes aceptables adicionales para uso terapéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, fragancias y agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Por ejemplo, pueden añadirse benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares como agentes tensioactivos; se pueden usar sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato de metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrogenofosfato de calcio y carboximetilcelulosa de calcio como excipientes; se pueden usar estearato de magnesio, talco, aceite endurecido y similares como agentes suavizantes; se pueden usar aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete y soja como agentes de suspensión o lubricantes; se pueden usar ftalato de acetato de celulosa como un derivado de un hidrato de carbono, tal como celulosa o azúcar, o copolímero de acetato de metilo-
20 metacrilato como un derivado de polivinilo como agentes de suspensión; y pueden usarse plastificantes, tales como ésteres de ftalato, como agentes de suspensión.

30 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto desvelado en el presente documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos adicionales. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la materia existen múltiples técnicas de administración de una composición farmacéutica, incluyendo, pero sin limitación, administración oral, por inyección, por aerosol, parenteral y tópica. También pueden obtenerse composiciones farmacéuticas haciendo reaccionar el ácido libre con bases inorgánicas u orgánicas tales como hidróxido de sodio o hidróxido de magnesio. En algunas realizaciones, se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento (por ejemplo, como los preparados *in situ* durante la fabricación de una formulación intravenosa). En algunas realizaciones, se usa hidróxido de sodio para preparar un polvo liofilizado, cuya formulación comprende una sal del ácido libre, que se produce *in situ*.

El término "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

40 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos diluidos en agua que disolverán la composición de interés así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Se utilizan sales disueltas en soluciones tamponadas como diluyentes en la materia. Una solución tamponada usada habitualmente es solución salina tamponada con fosfato porque imita las condiciones de salinidad de la sangre humana. Ya que las sales de tampón pueden controlar el pH de una solución a concentraciones bajas, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto. Como se usa en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

50 La expresión "fisiológicamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Los compuestos farmacéuticos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente humano por sí solos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación, o vehículos o excipientes adecuados. Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edición, 1990.

60 Las vías adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir administración oral, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. El compuesto también puede administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo de electrotransporte) para administración prolongada y/o programada, por pulsos a una velocidad predeterminada.

65 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que se conoce en sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de

grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, inmovilización o formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse de forma farmacéutica. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, diluyentes, vehículos y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína,

Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponantes del pH y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero sin limitación, solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones potenciadoras de la absorción.

Para la administración transmucosa, se pueden usar en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a atravesar.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección de embolada o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Pueden presentarse formulaciones para inyección en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Para administración oral, la composición puede formularse fácilmente combinando las composiciones de interés con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos, que se pueden usar además del vehículo polimérico catiónico, permiten formular las composiciones de la invención como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para su ingestión por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de granulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo, povidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona (por ejemplo crospovidona), agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de forma

convencional.

Para administración por inhalación, la composición se puede administrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En el presente documento se describen adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen administración intraocular, intranasal e intraauricular. Se conocen en general en la materia penetrantes adecuados para estos usos. Dichas formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con mayor frecuencia y, preferentemente, para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones preparadas con frecuencia para simular en muchos aspectos secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se desvela en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) y es bien conocido para los expertos en la materia, las formulaciones adecuadas son con más frecuencia y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5 y con más frecuencia y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizadores farmacológicos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para administración intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para aplicación tópica en el oído. Los disolventes habituales para dichas formulaciones aurales incluyen glicerina y agua.

Las composiciones también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, las composiciones también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos adecuados o hidrófobos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para compuestos hidrófobos, un vehículo farmacéutico adecuado puede ser un sistema de codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema de codisolvente habitual utilizado es el sistema de codisolvente VPD, que es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80™ y polietilenglicol 300 al 65 % p/v, llenando hasta el volumen con etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema de codisolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Asimismo, la identidad de los componentes del codisolvente puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLISORBATO 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Los métodos para tratar infecciones bacterianas pueden incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos terapéuticos como se describe en el presente documento. El tratamiento de una infección bacteriana también puede incluir administrar de forma profiláctica los compuestos terapéuticos para prevenir la infección o la propagación de una infección en un sujeto en riesgo inminente de infección, tal como un sujeto que recibe o está a punto de someterse a cirugía, un sujeto inmunocomprometido o sujeto que esté de otro modo en riesgo de infección si no se administrara el compuesto. Los compuestos muestran actividad inhibidora contra un amplio espectro de bacterias, contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y tienen excelente actividad antibiótica relativa con una concentración relativamente baja de la misma o *in vivo*. Además, los compuestos de la presente invención pueden ejercer potente actividad antibacteriana frente a diversos patógenos humanos y animales, incluyendo bacterias grampositivas tales como estafilococos, enterococos y estreptococos, microorganismos anaerobios tales como *Bacteroides* y *Clostridium* y microorganismos resistentes a ácidos tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*. En una realización, la infección bacteriana que puede tratarse o aliviarse es MRSA.

Las composiciones o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar al sujeto por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otros, (a) administración a través de vías orales, cuya administración incluye administración en cápsula, comprimido, gránulos, pulverización, jarabe (b) administración a través de vías no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal o intraauricular, incluyendo dicha administración la administración como una suspensión acuosa, una preparación oleosa o como un goteo, pulverización, supositorio, bálsamo, pomada o similar; (c) administración mediante inyección, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía

intradérmica, por vía intraorbital, por vía intracapsular, por vía intraespinal, por vía intraesternal incluyendo administración por bomba de infusión; así como (d) administración por vía tópica; como consideren adecuado los expertos en la materia para poner en contacto el compuesto activo con el tejido vivo.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos desvelados en el presente documento necesarios como una dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo seres humanos, que se está tratando y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para conseguir el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica. De manera más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

15 Como resultará inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* para administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede ser realizada por un experto en la materia usando métodos farmacológicos rutinarios. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación menores, aumentando el nivel de dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. Como alternativa, se pueden usar estudios *in vitro* aceptables para establecer dosis útiles y vías de administración de las composiciones identificadas por los presentes métodos usando métodos farmacológicos establecidos.

25 En estudios en animales no humanos, las aplicaciones de productos potenciales se inician a niveles de dosificación mayores, disminuyendo la dosificación hasta que ya no se consigue el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Normalmente, las dosificaciones pueden ser de aproximadamente 10 microgramos/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 100 microgramos/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosificaciones pueden estar basadas en y calcularse en función del área superficial del paciente, como entienden los expertos en la materia.

35 La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl *et al.* 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" en referencia particular a C. 1, p. 1). Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser solo una o una serie de dos o más proporcionadas durante el transcurso de uno o más días, según necesite el paciente. En casos en los que se han establecido dosificaciones humanas para compuestos para al menos alguna afección, la presente invención usará esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que son de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 500 %, más preferentemente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 250 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece dosificación humana, como sucederá para composiciones farmacéuticas de nuevo descubrimiento, puede inferirse una dosificación humana adecuada a partir de los valores de DE₅₀ o DI₅₀ u otros valores adecuados procedentes de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

50 Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico tratante también sabría cómo ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (evitando la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará según la gravedad de la afección que se va a tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, por medio de métodos de evaluación de pronóstico convencionales. Además, la dosis y quizá la frecuencia de dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al analizado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

60 Aunque la dosificación exacta se determinará en función del fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 0,1 mg a 2000 mg de cada principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. En otras realizaciones, se usa una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio activo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día. Como alternativa, las composiciones de la invención pueden administrarse mediante infusión intravenosa continua, preferentemente a una dosis de cada principio activo hasta

aproximadamente 1000 mg al día. Como entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos desvelados en el presente documento en cantidades que superen, o incluso superen en gran medida, el intervalo de dosificación preferido, indicado anteriormente, para tratar eficaz y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que son suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos o bioensayos de HPLC para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor de la CME. Las composiciones se deben administrar usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la CME durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente entre el 30-90 % y, lo más preferentemente, entre el 50-90 %.

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de composición administrada puede depender del sujeto que se trate, del peso del sujeto, la gravedad de la infección, la forma de administración y el criterio del médico que la receta.

Las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden evaluar para determinar la eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología del compuesto puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferentemente, humana. Los resultados de dichos estudios con frecuencia son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos o, más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para casi todas las clases de afección. De manera similar, se pueden usar modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar dichas afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, y vía de administración y régimen adecuados. Por supuesto, también se pueden usar ensayos clínicos en seres humanos para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dosificador también puede estar acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por el organismo de la forma del fármaco para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto de producto aprobado. También pueden prepararse composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y marcarse para el tratamiento de una afección indicada.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones, representando los siguientes ejemplos realizaciones de la invención. Puede tenerse en cuenta por referencia cualquier ejemplo que quede fuera del alcance de las reivindicaciones.

A. Ejemplos

1. Instrumentación

La microscopía Raman se realizó en un sistema Renishaw 1000, con láser de diodo estabilizado de 385 nm y una cámara con dispositivo acoplado a carga enfriada por Peltier mejorada NIR como detector. Las mediciones se realizaron con un objetivo de 50x o una distancia de trabajo larga de 20x en un intervalo de frecuencia de 2000-100 cm^{-1} .

Los espectros FT-Raman se obtuvieron en un espectrómetro Bruker RFS100 con excitación Nd: YAG 1064 nm, potencia de láser de 100 mW y un detector de Ge. Sesenta y cuatro exploraciones se registraron en el intervalo de 25-3500 cm^{-1} , a una resolución de 2 cm^{-1} .

Bruker D8; Bragg-Brentano, geometría de reflexión; radiación cobre K(alfa), 40 kV/ 40 mA; ranura de divergencia variable; detector LynxEye con ventana de 3 °; tamaño de la etapa, 0,02-°2; tiempo de la etapa, 37 s. Las muestras se rotaron (0,5 rps) durante la medición.

- 5 Preparación de muestras: En general, las muestras se prepararon sin ningún tratamiento especial aparte de la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Tipos de soporte de muestra de cristal único de silicio: a) soporte estándar para la detección de polimorfos, 0,1 mm de profundidad, se requiere menos de 20 mg de muestra; b) 0,5 mm de profundidad, 12 mm de diámetro de cavidad, aprox. 40 mg requeridos; c) 1,0 mm de profundidad, 12 mm de diámetro de cavidad, aprox. 80 mg requeridas. Normalmente las muestras se midieron sin cubrir. Las cubiertas de lámina de Kapton o "domo" de PMMA siempre se indican en el difractograma con la identificación de la muestra.

2. Preparación de ácido libre cristalino 1 (R = PO(OH)₂)

15 **Ejemplo 1**

Una solución de **1** (R = PO(ONa)₂) se preparó en H₂O y se añadió HCl 1 M para dar una suspensión fina, que, después de la adición de tetrahidrofurano (THF), se agitó y se filtró. El sólido cristalino **1** resultante (R = PO(OH)₂) se secó al vacío y se caracterizó por FT-Raman (FTR) (Figura 1), difracción de rayos X en polvo (XRPD, Malvern Mastersizer) (Figura 2), termogravimetría, espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (TG-FTIR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). La medición por DSC mostró un punto de fusión a 256,9 °C seguido de una descomposición de la muestra (Fig. 3).

25 **Ejemplo 2**

A **1** (R = PO(ONa)₂) (2 g) disuelto en 10 ml de H₂O se le añadió lentamente HCl (6 ml; 1 M) para producir una suspensión fina de un sólido de color amarillo claro. Después de la adición de un adicional de 5 ml de H₂O y 20 ml de THF la suspensión se filtró y se secó al vacío.

30 **Ejemplo 3**

A **1** (R = PO(ONa)₂) (2 g) disuelto en 10 ml de H₂O se le añadió lentamente HCl (8 ml; 1 M) para dar una suspensión fina de un sólido de color amarillo claro, a la que se le añadieron 25 ml adicionales de H₂O. El sólido se filtró, se lavó con 10 ml de HCl 0,1 M y 100 ml de agua y se secó al vacío.

35 **Ejemplo 4**

A **1** (R = PO(ONa)₂) (5 g) disuelto en 30 ml de agua se le añadieron 15 ml de HCl (1 M) y 30 ml de THF para producir una suspensión de color amarillo claro, que se agitó 30 min a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se suspendió en 150 ml de agua y se agitó 60 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de THF y la suspensión se agitó 18 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con 10 ml de HCl (0,1 M) y 100 ml de agua y se secó al vacío (15 h).

45 **Ejemplo 5**

A **1** (R = PO(ONa)₂) (2 g) disuelto en 15 ml de agua se le añadió lentamente HCl (6 ml; 1 M) para dar una suspensión de color amarillo claro. Después de la adición de 20 ml de THF y 60 ml de agua la suspensión se agitó 18 horas, se filtró y el sólido se agitó de nuevo en 6 ml de HCl (1 M) durante 15 min. Después la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío.

50 **Ejemplo 6**

A **1** (R = PO(ONa)₂) (3 g) disuelto en 35 ml de agua se le añadió HCl (9 ml; 1 M) para producir una suspensión de color amarillo claro. Después de la adición de 20 ml de THF, la suspensión se agitó 30 min a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido resultante se lavó con 20 ml de HCl (0,1 M) y agua y se secó al vacío.

Ejemplo 7

Se añadió dihidrogenofosfato sólido hasta un volumen de DMSO o N-metilpirrolidinona a aproximadamente 50 °C hasta que no se disuelva más sal. La solución que contenía sal en suspensión se calentó aún más justo hasta que el sólido restante se disolvió y la solución se filtró mientras estaba caliente y se dejó enfriar sin interrupciones, cuando se depositaron cristales del dihidrogenofosfato.

65 **Ejemplo 8**

Una solución del dihidrogenofosfato se preparó en DMSO o N-metilpirrolidinona y se filtró. A la solución filtrada se le

añadió etanol con agitación hasta que la solución se volvió turbia. Después, se interrumpió la agitación y se colocó cuidadosamente una capa de etanol encima de la solución turbia, que se deja reposar, cuando se depositaron cristales del dihidrogenofosfato.

5 Ejemplo 9

Una solución del dihidrogenofosfato se preparó en DMSO o N-metilpirrolidinona y se filtró. Después, la solución filtrada se expuso a vapor de etanol, por ejemplo, colocando un recipiente abierto de la solución y un recipiente abierto de etanol juntos en un recipiente cerrado herméticamente de manera que los dos recipientes compartan un espacio de cabeza común dentro del recipiente. Al reposar el recipiente con la solución se depositan los cristales del fosfato de dihidrógeno.

Ejemplo 10

Se prepara una solución de una sal del dihidrogenofosfato, tal como el fosfato mono o disódico. Tal solución puede prepararse mediante tales métodos que simplemente disuelven una muestra del fosfato disódico sólido en agua, o añadiendo el fosfato de dihidrógeno a una solución acuosa de una base suficientemente fuerte para desprotonar sustancialmente el fosfato de dihidrógeno. La identificación de una base apropiada es un asunto de rutina para el químico practicante. Normalmente, la solución resultante de la sal del fosfato de dihidrógeno se filtra, y al filtrado se le añade un ácido para reprotonar la sal e inducir la cristalización del fosfato de dihidrógeno. En un ejemplo típico, se añade el dihidrogenofosfato a una solución acuosa que contenía NaOH o Na₂CO₃ para producir una solución del fosfato disódico, al cual, después de la filtración se le añadió HCl acuoso o gaseoso para regenerar el dihidrogenofosfato, que se deposita como cristales.

Para fines farmacéuticos es ventajoso usar ácidos y bases farmacéuticamente aceptables en este proceso, tales como los recopilados en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, eds.) International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002 y L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, en "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Basilea, Hong Kong 1995, pág. 453-499 se discute tales sales en detalle.

Como apreciarán los expertos en la materia, se pueden combinar elementos de los métodos anteriores. Por ejemplo, una solución del dihidrogenofosfato en DMSO o N-metilpirrolidinona puede prepararse a una temperatura, se añadió un segundo disolvente, como el etanol, y la solución resultante se dejó enfriar. De forma análoga, pueden usarse mezclas de disolventes en lugar de disolventes puros, como es bien conocido por aquellos expertos en la materia en la cristalización de compuestos. Además, también pueden usarse otros disolventes y mezclas de los mismos.

Análisis elemental para C₁₇H₁₆FN₆O₆P (medido/calculado) C 43,9 (44,8); H 3,6 (3,7); N 18,1 (18,4); O 21,2 (22,1); F 4,2 (4,2); P 6,7 (6,8).

40 Ejemplo 11

El tamaño de partícula se midió usando un Malvern Mastersizer. Se siguieron las instrucciones de muestreo que eran consistentes con las instrucciones del fabricante del instrumento. La muestra se preparó suspendiendo en 1-2 ml de agua desionizada y sonicando durante 3 minutos.

En la Figura 10 y en la Tabla 3 a continuación se muestra una distribución de tamaño de partícula a modo de ejemplo de material cristalino, como los descritos en los Ejemplos 1-10 anteriores:

Tabla 3 Distribución de tamaño de partícula tical (proceso no controlado)

Lote 02090054	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
Promedio	0,28	0,79	44

50 Ejemplo 12 Ajuste de tamaño de partícula experimental

Un reactor de 22 l se cargó con HCl 1 M (1,95 l, 2,2 equivalentes) y etanol (1,6 l, 4 volúmenes) y la solución se calentó a 70 °C. Un reactor separado de 12 l equipado con un burbujeador de gas para monitorear el desprendimiento del gas se cargó con TR-701FA [0,4 kg, AMRI lote n.º DUG-AH-166(2)], agua (2,8 l, 7 vol) y etanol (0,4 l, 1 vol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso al 5 % en peso a través de una bomba peristáltica durante 30 minutos. No se observó la formación de espuma, sin embargo, el desprendimiento del gas fue vigoroso como se observó a través del burbujeador de gas. Tras completarse la adición, la solución de color amarillo transparente tenía un pH de 6,6. La solución acuosa de TR-701 se añadió a través de una bomba peristáltica a la solución de etanol/HCl durante 90 minutos. Tras completarse la adición, el pH de la mezcla de reacción fue 1,9 y la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C. Se extrajo una muestra de la suspensión para su análisis mediante microscopía óptica. La suspensión se filtró a través de una tela de filtro de polipropileno y el reactor y la torta de filtro se enjuagaron con agua (5 volúmenes) y acetona (5 volúmenes). El tiempo total de filtración que incluía los lavados fue de 12 minutos.

Los sólidos se secaron a alto vacío a 50 °C para proporcionar 391,7 g de TR-701FA reprecipitado (rendimiento del 98 %). El análisis por RMN ¹H fue consistente con la estructura asignada. Análisis HPLC (Método A): 98,8 % (AUC) *t*_R = 5,2 min. El nivel de etanol residual mediante análisis de RMN ¹H fue del 0,03 %, el contenido de agua fue de 0,15 % por titulación de Karl Fischer, y el contenido de sodio fue de 5 ppm.

El tamaño de partícula se midió utilizando un microscopio de dispersión láser Malvern Mastersizer. Se siguieron las instrucciones de muestreo que eran consistentes con las instrucciones del fabricante del instrumento. La muestra se preparó suspendiendo en 1-2 ml de agua desionizada y sonicando durante 3 minutos. Los datos de difracción del láser se muestran en la Figura 11 y en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Lote JAS-I-45	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
Promedio	0,45	14,13	38,42

En otro experimento, la distribución de tamaño de partícula típica que usa un método controlado, tal como se proporciona en este ejemplo, se muestra en la Figura 12 y en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5: Distribución típica de tamaño de partícula (mediante el proceso de control de tamaño de partícula)

Lote 0209118	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
Promedio	3,3	27	66
Intervalo de aplicación	1-5	1-40	45-80

La formulación de liberación inmediata y la formulación intravenosa descritas en los Ejemplos 13-14 a continuación se realizaron utilizando el ácido libre cristalino en el que se controló el tamaño de partícula.

Ejemplo 13 Formulación de liberación inmediata

La formulación cualitativa y cuantitativa de liberación inmediata de comprimidos de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona **1** (R = PO(OH)₂) ("Comprimidos de fosfato de torezolid"), 200 mg, está presente en la **Tabla 6**. Todos los componentes usados en la fabricación se enumeran con el estándar de calidad, la función y el porcentaje de peso de cada componente individual. El listado incluye todos los materiales usados durante la fabricación del producto farmacéutico, estén o no presentes en el producto terminado.

Tabla 6 Composición de comprimidos de fosfato de torezolid, 200 mg

Ingrediente	Estándar de calidad	Función	200 mg de comprimido	
			Peso (mg/ unidad)	% (p/p)
Fosfato de torezolid ¹	Interno	Principio activo	200	50,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	NF	Diluyente	78,0	19,5
Manitol ² (Mannogen® EZ Spray Dried)	NF	Diluyente	78,0	19,5
Povidona (Plasdone K-29/32)	NF	Aglutinante	16,0	4,0
Crospovidona (Kollidon® CL)	NF	Disgregante	24,0	6,0
Agua purificada ²	USP	Medio de granulación	--	--
Fuente vegetal de estearato de magnesio (HyQual®)	NF	Lubricante	4,0	1,0
Peso de comprimido nuclear total¹			400,0	100,0
Opadry II Yellow		Revestimiento de película coloreada	14,0	3,4
Agua purificada ³	USP	Medio recubridor de película	--	--
Peso Total			414,0	103,4

Abreviaturas: NF = Formulario Nacional; USP = Farmacopea de los Estados Unidos

¹La cantidad real de fosfato de torezolid se ajusta en función de la potencia del lote de sustancia farmacéutica usado.

²La cantidad real de manitol se ajusta según la cantidad de la sustancia farmacéutica usada.

³Retirado durante el procesamiento.

Ejemplo 14 Polvo y formulación para inyección

Dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona **1** (R =

PO(OH)₂) ("Fosfato de torezolid para inyección" o "TR-701 FA para inyección"), 200 mg/vial, se preparó en una formulación como un polvo liofilizado estéril para inyección. TR-701 FA para inyección se formula in situ como la sal disódica que usa hidróxido sódico para aprovechar su solubilidad acuosa superior (> 130 mg/ml).

- 5 TR-701 FA para inyección, 200 mg/vial, debe reconstituirse con 4 ml de agua estéril para la inyección (WFI), USP para producir una solución de 50 mg/ml. El volumen apropiado de la dosis clínica debe retirarse del vial y añadirse a una bolsa intravenosa (IV) de non-di(2-etilhexilo)ftalato (DEHP) que contiene una inyección de cloruro sódico al 0,9 %, USP (solución salina) o una inyección de dextrosa al 5 %, USP (dextrosa). La solución IV resultante se debe infundir usando un conjunto de soluciones no DEHP con un filtro en línea de 0,22 µm.

- 10 La composición de la unidad de TR-701 FA Solución de compuestos para liofilización se presenta en la Tabla 7 y la composición de la unidad de TR-701 FA para inyección, 200 mg/vial se presenta en la Tabla 8.

Tabla 7. Unidad de TR-701 FA Solución de compuestos para liofilización

Componente	Función	Cantidad teórica
TR-701 FA	Fármaco	100 mg/ ml
manitol, Polvo, USP	Agente espesante	50 mg/ ml
Hidróxido sódico, USP	Formación de sal in situ, ajuste de pH	cs para ajuste de pH a 7,75
Ácido clorhídrico, NF	ajuste de pH	cs para ajuste de pH a 7,75
Agua para inyección, USP/EP	Disolvente de fabricación	cs hasta 1,0 ml

15

Tabla 8. Composición de la unidad de TR-701 FA para inyección, 200 mg/vial

Componente	Función	Cantidad teórica
TR-701 FA	Fármaco	210 mg ^a
manitol, Polvo, USP	Agente espesante	105 mg
Hidróxido sódico, USP	Formación de sal in situ, ajuste de pH	cs para ajuste de pH a 7,75
Ácido clorhídrico, NF	ajuste de pH	cs para ajuste de pH a 7,75
Agua para inyección, USP/EP ^b	Disolvente de fabricación	cs hasta 2,1 ml

^a Se llena un volumen equivalente a 210 mg de TR-701 FA en cada vial para que la reconstitución del vial con 4,0 ml de agua para inyección (se obtiene un volumen final de 4,2 ml debido al desplazamiento de volumen de los sólidos disueltos) dando como resultado una solución de 50 mg/ml de TR-701 FA que permitirá retirar el contenido de la etiqueta.

^b El agua para inyección se retira esencialmente durante la liofilización.

La fórmula por lotes de fabricación típica para TR-701 FA para inyección, 200 mg/vial se presenta en la Tabla 9.

20

Tabla 9. Fórmula de lote típica para TR-701 FA para inyección, 200 mg/vial

Material	Cantidad teórica
TR-701 FA	400 g ^a
manitol, Polvo, USP	200 g
Hidróxido sódico, NF	cs para ajuste de pH a pH 7,75
Ácido clorhídrico, NF	cs para ajuste de pH a pH 7,75
Agua para inyección, USP/EP	cs 4276 g
Total	4000 ml (~ 1900 viales)

^a La cantidad real de la sustancia farmacéutica TR-701 FA a pesar se ajusta según la potencia.

El proceso de fabricación se resume a continuación y los esquemas del proceso para preparar una solución de compuestos y para el filtrado, llenado y liofilización estériles se presentan en las Figuras 8 y 9.

25 Solución de compuestos

La solución de compuestos se prepara en la siguiente secuencia:

Se añade aproximadamente el 50 % de la cantidad total de agua para inyección a un recipiente de compuestos tarado.

30

Se añade TR-701 FA y se neutraliza lentamente con una solución de hidróxido sódico mientras se mezcla.

Se añade y se disuelve manitol con el mezclado.

Medir el pH de la solución resultante. Si la solución está fuera del intervalo diana de pH 7,70 a 7,80, se ajusta el pH usando hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N.

Se añade agua para inyección hasta el volumen final y se mezcla.

Filtrado estéril/Relleno/liofilización

Se filtra la solución a granel a través de 2 filtros de 0,22 µm probados en integridad en serie y se recoge la solución en un recipiente receptor estéril.

Se añade el peso de llenado objetivo de la solución en viales de 20 ml en condiciones asépticas.

Inserte parcialmente tapones de liofilización en los viales.

Liofilizar los viales de acuerdo a un ciclo apropiado.

Al final del ciclo de liofilización, rellene la cámara con nitrógeno y los viales de tapón en vacío parcial.

Cierre herméticamente los viales con tapas abatibles.

Ejemplo 15

Una muestra de ácido libre cristalino que se preparó de acuerdo con un método para fabricar el ácido libre descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/577.089, que se asigna al mismo cesionario que en la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en el presente documento, se cristalizó de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento caracterizado usando HPLC y contiene varios niveles de impurezas, tales como las que se describen en la Tabla 10 a continuación:

Tabla 10

Impurezas individuales identificadas	HPLC (TM.1911)	NMT	0,5 %	Rx600013
		NMT	0,5 %	Rx600024
		NMT	0,5 %	Rx600014
		NMT	0,2 %	Rx600023
		NMT	0,5 %	Rx600025
		NMT	0,5 %	Rx600020
		NMT	2,0 %	Rx600001
		NMT	1,5 %	Rx600022

Además, una muestra sustancialmente pura de ácido libre cristalino que se realizó de acuerdo con los procesos que no se describieron en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 20070155798 y se cristalizó de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento (en lo sucesivo en el presente documento, "nuestro"), se comparó con una muestra de material fabricada por Dong-A Pharm. Co. (en lo sucesivo en el presente documento "el material Dong-A"), que se dio a Trius Therapeutics Inc. en aproximadamente 2007. La potencia del material Dong-A fue aproximadamente del 84 % en peso de la muestra en comparación con una muestra de referencia sustancialmente pura; sin embargo, la pureza del ácido libre cristalino fue del 94,1 % en peso del material identificado por HPLC como se indica a continuación. Por lo tanto, aproximadamente el 10 % de las impurezas en el material Dong-A no se identificaron mediante HPLC. La comparación del perfil de pureza se muestra en la Tabla 11 a continuación:

Tabla 11

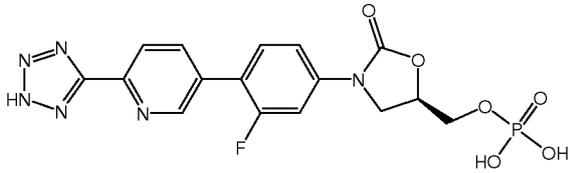
Nombre de la impureza	TRR	Porcentaje de área		ID
		Dong A	nuestro	
600011	0,54	0,12	ND	dímero difos DA-1
600013**	0,56	ND	0,08	Des-Me
UNK	0,65	0,07	ND	
UNK	0,77	0,34	ND	
UNK	0,86-0,88	0,07	0,03	
600024	0,91	0,22	0,12	Pirofosfato
UNK	0,94	0,07	ND	
UNK	0,95	0,05	ND	

(continuación)

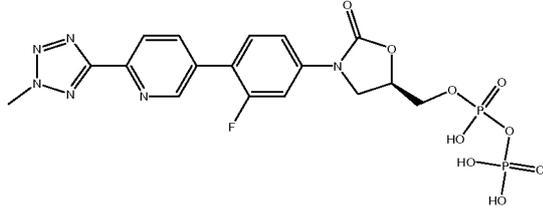
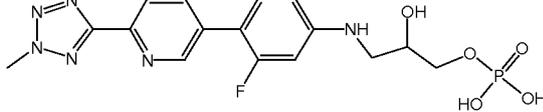
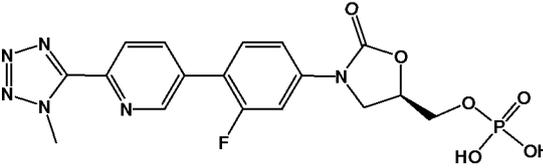
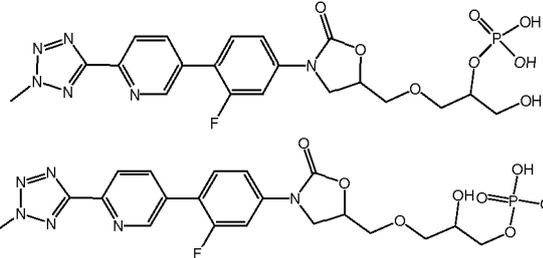
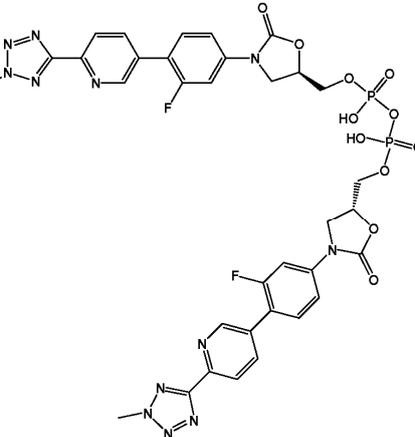
Nombre de la impureza	TRR	Porcentaje de área		ID
		Dong A	nuestro	
600012	1	94,1	97,1	API
600023	1,08	0,14	ND	N-1 fosforilado
UNK	1,1	0,06	ND	
UNK	1,14	0,05	ND	
600025**	1,15	ND	0,27	Par sobre-alc (Over-Alk'd)
UNK	1,2	0,07	ND	
UNK	1,21	0,05	ND	
UNK	1,31	0,05	ND	
UNK	1,39	0,26	0,04	
UNK	1,47	0,35	ND	
600020	1,5-1,51	0,2	0,08	Dímero
UNK	1,56	~ 0,05	ND	
600001*	1,67-1,688	1,12	0,63	TR-700
600022	1,72-1,73	0,28	1,2	Bis
600042**	1,79	ND	0,12	diéster mixto del éster OA-700
600043**	1,8	ND	0,15	diéster mixto del éster OA-700
600026*	2,27-2,28	2,17	0,06	Cloro
UNK	2,34	0,05	ND	
UNK	2,4	0,06	ND	

* igualado al nuestro << Dong A
 ** igualado a la impureza presente en el nuestro pero no al de Dong A

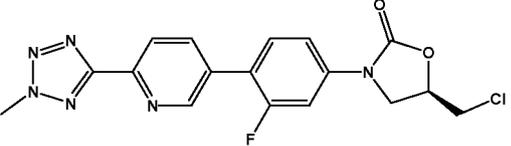
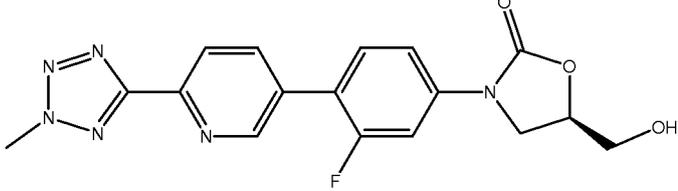
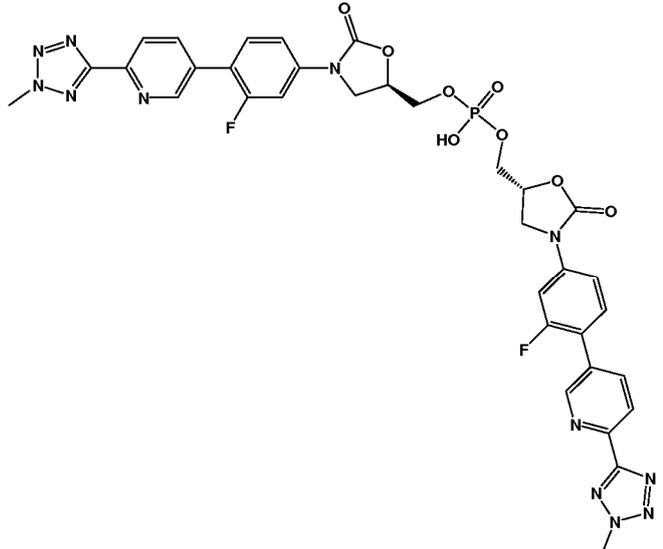
Impurezas orgánicas en la sustancia farmacológica TR-701 FA

Nombre de la impureza	Estructura y nombre químico
Rx600013 'Des-metil TR-701'	 <p>dihidrogenofosfato de ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metilo</p>

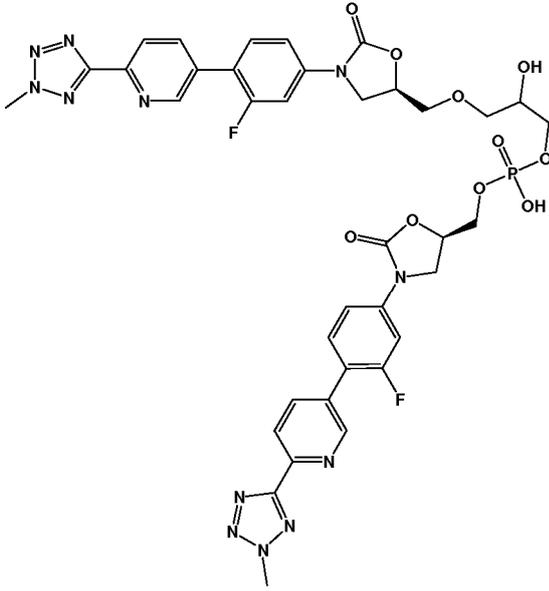
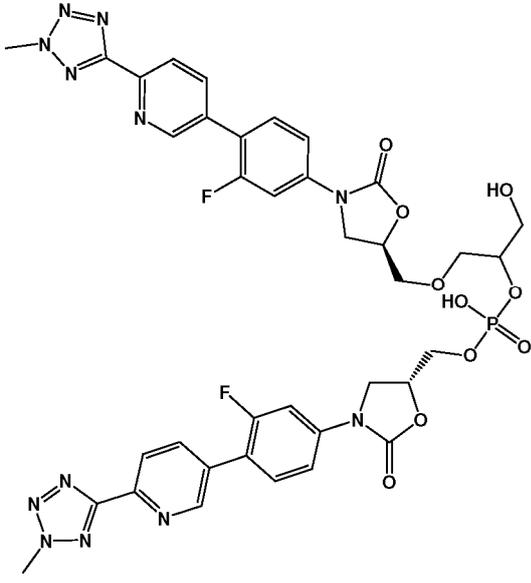
(continuación)

Nombre de la impureza	Estructura y nombre químico
Rx600024 'Pirofosfato'	 <p>trihidrógenopirofosfato de ((5<i>R</i>)-3-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metilo</p>
Rx600014 'anillo abierto'	 <p>dihidrogenofosfato de 3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]anilina}-2-hidroxipropilo</p>
Rx600023 'Me-isómero'	 <p>dihidrogenofosfato de ((5<i>R</i>)-3-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metilo</p>
Rx600025 'Impureza sobrealquilada - fosforilada'	 <p>dihidrogenofosfato de (R)-1-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-3-hidroxipropan-2-ilo; dihidrogenofosfato de (R)-3-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-2-hidroxipropilo</p>
Rx600020 'Impureza dímero'	 <p>dihidrogenopirofosfato de bis-O-O'-[(5<i>R</i>)-3-(3-fluoro-4-[6-(2-metil-2<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo</p>

(continuación)

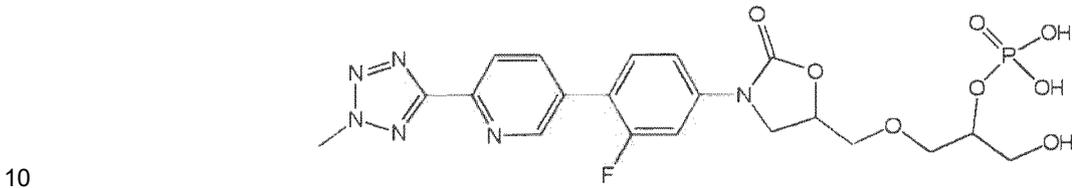
Nombre de la impureza	Estructura y nombre químico
<p>Rx600026 "Cloro"</p>	 <p>(R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona</p>
<p>Rx600001 TR-700</p>	 <p>5R)-3-(3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-fenil)-5-hidroximetil-1,3-oxazolidin-2-ona</p>
<p>Rx600022 Bis fosfato'</p>	 <p>hidrogenofosfato de bis-O'-[(5R)-3-(3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3-piridinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo</p>

(continuación)

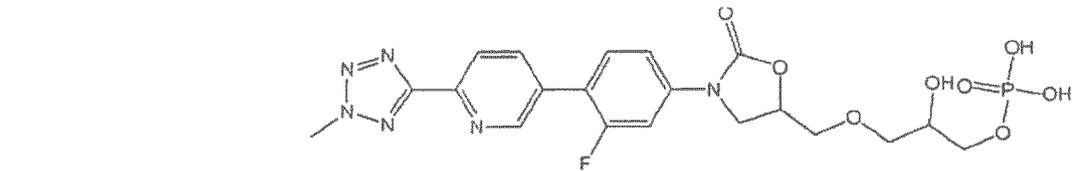
Nombre de la impureza	Estructura y nombre químico
<p>Rx600042</p>	 <p>hidrogenofosfato de 3-[[5R]-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)]piridin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi)-2-hidroxiopropil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)]piridin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo</p>
<p>Rx600043</p>	 <p>hidrogenofosfato de 2-1[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)]piridin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi)-1-hidroxi-etil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)]piridin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo</p>

REIVINDICACIONES

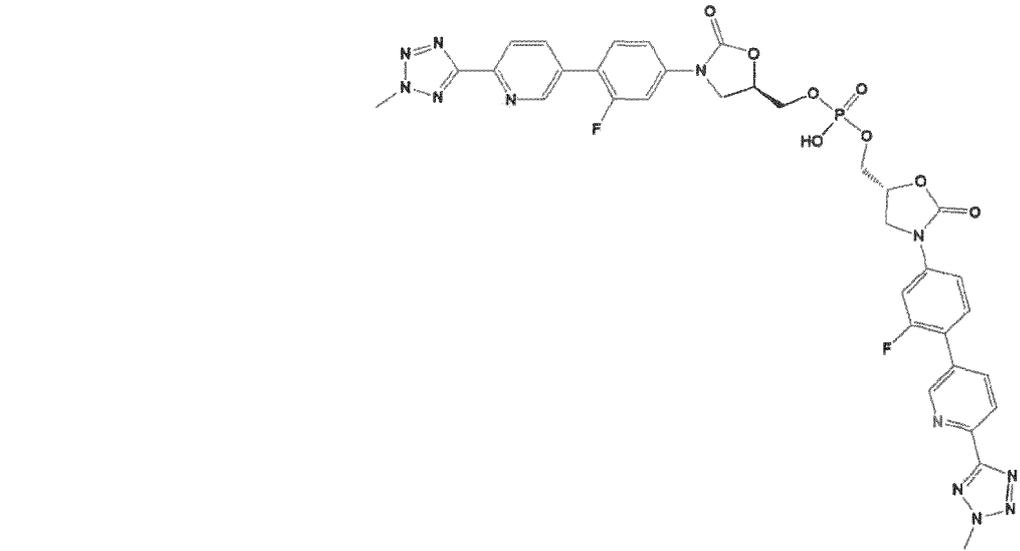
1. Partículas cristalinas que comprenden al menos aproximadamente el 96 % en peso de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona, **caracterizadas por** un diámetro de volumen medio de al menos aproximadamente 1,0 µm; el 90 % del volumen total de las partículas tiene un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 µm; y/o el 10 % del volumen total de las partículas tiene un diámetro promedio de al menos aproximadamente 0,5 µm en donde el resto de las partículas comprenden al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



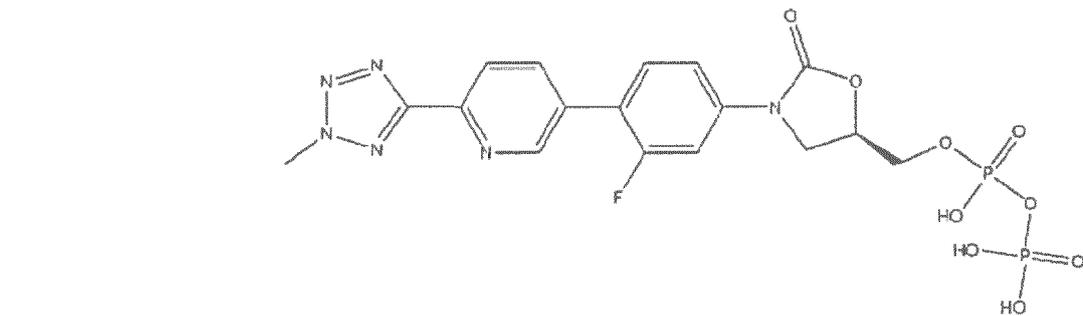
y



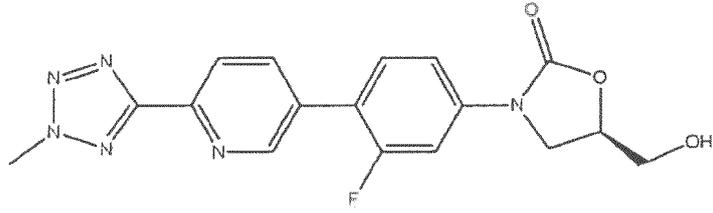
2. Las partículas cristalinas de la reivindicación 1, que comprenden además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y

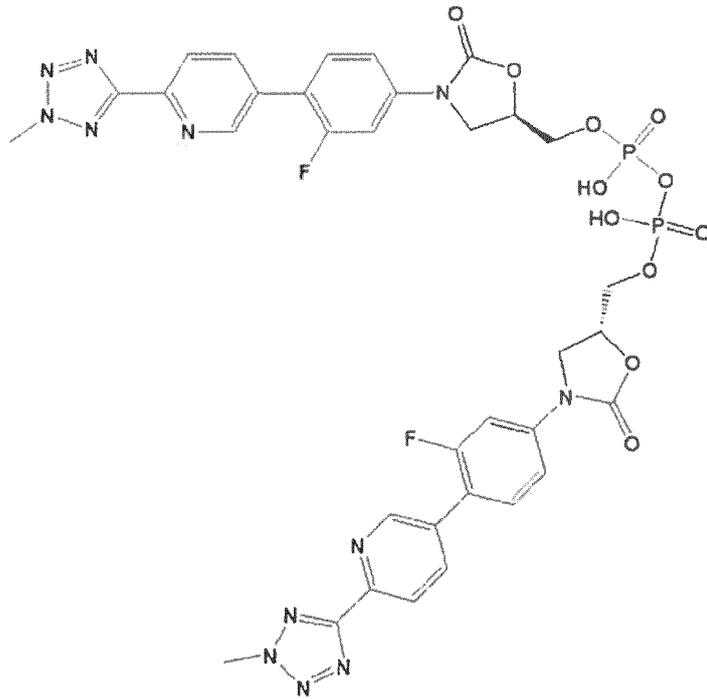


3. Las partículas cristalinas de la reivindicación 2 que comprenden además el compuesto:

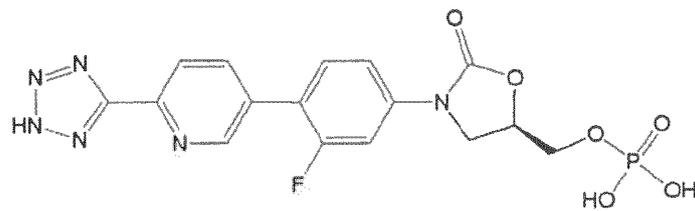


4. Las partículas cristalinas de la reivindicación 3, que comprenden además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

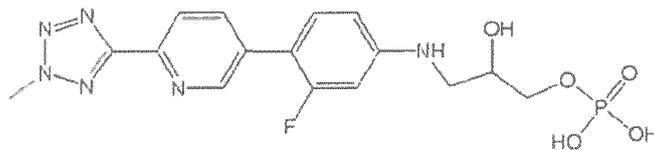
5



10 y



5. Las partículas cristalinas de la reivindicación 4 que comprenden además el compuesto:



15

6. Las partículas de la reivindicación 1, que tienen un patrón DSC que tienen picos endo-endo a aproximadamente 255-258 °C.

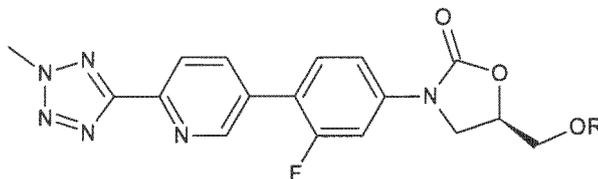
7. Una composición farmacéutica que comprende las partículas cristalinas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20

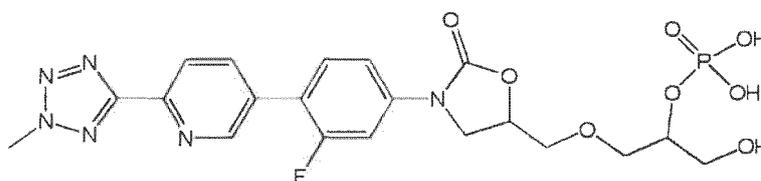
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el vehículo, el excipiente o el diluyente

farmacéuticamente aceptables son al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en manitol, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y estearato de magnesio.

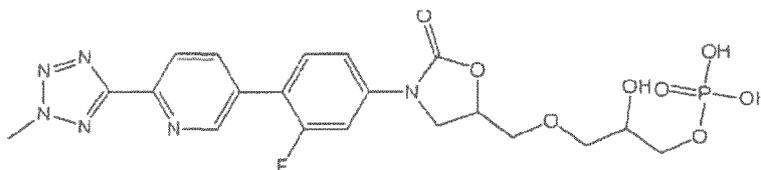
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



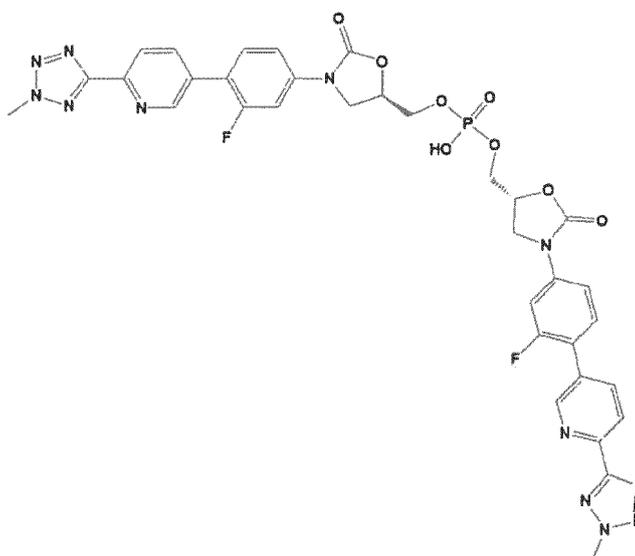
- 10 en donde R = PO(ONa)₂, en donde dicho compuesto está presente al menos aproximadamente el 96 % en peso y al menos un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables y una sal sódica de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



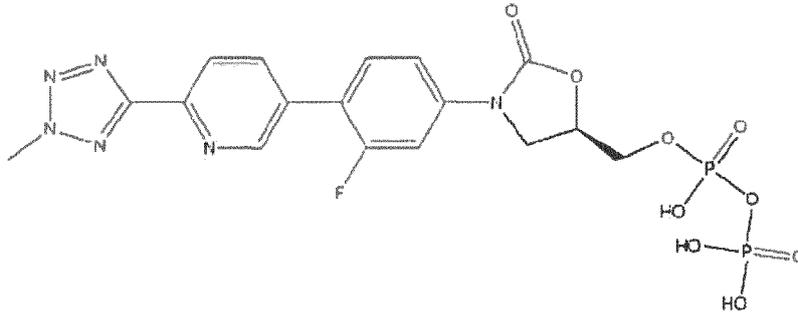
- 15 y



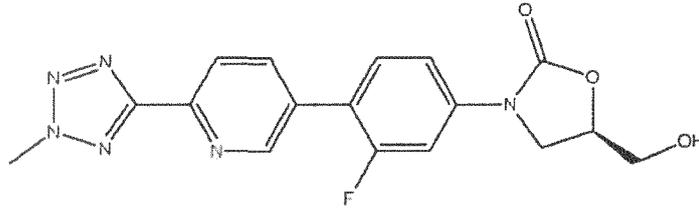
- 20 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende además al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



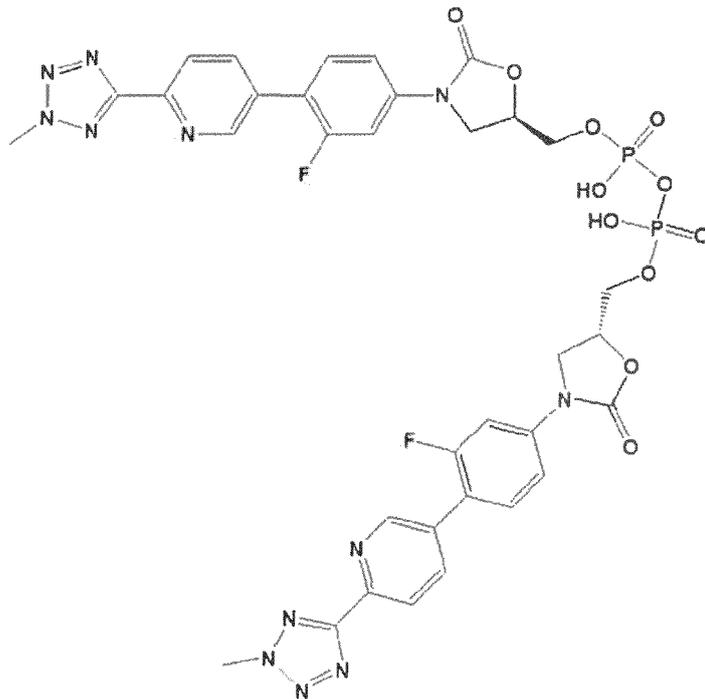
y



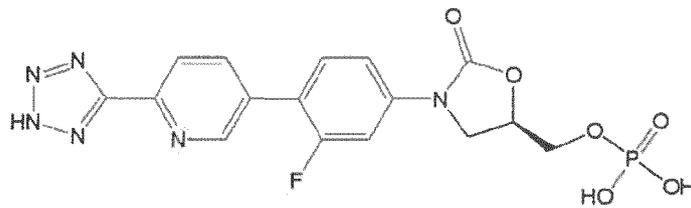
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprenden además el compuesto:



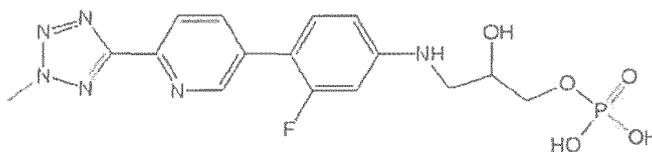
5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende además al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



10 y

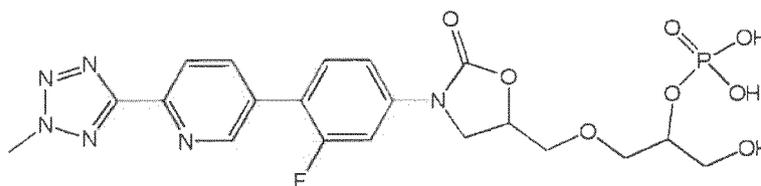


15 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además el compuesto:

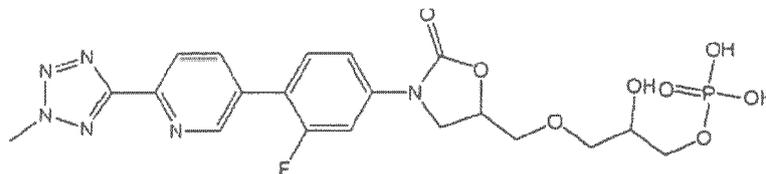


14. Una composición que comprende:

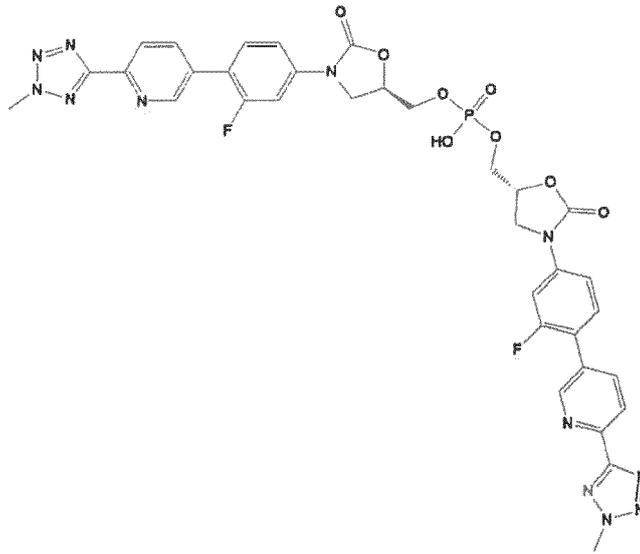
- 5 una cantidad eficaz de las partículas cristalinas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y/o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 o la reivindicación 8; y/o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 9 a 13, para su uso en el tratamiento de una infección bacterial.
- 10 15. Un proceso para fabricar las partículas cristalinas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende poner en contacto directamente una sal acuosa de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil oxazolidin-2-ona cristalina con una solución ácida para formar dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometiloxazolidin-2-ona cristalizada antes de la etapa de filtrado; y
- 15 secado de las partículas cristalizadas.
16. El proceso de la reivindicación 15 que comprenden además el filtrado de las partículas cristalizadas de un sobrenadante antes de la etapa de secado.
- 20 17. El proceso de la reivindicación 15, en donde la solución ácida comprende (a) HCl y etanol, o (b) HCl y tetrahidrofurano.
18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el proceso además comprende la disolución de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometiloxazolidin-2-ona en una base acuosa.
- 25 19. El proceso de la reivindicación 18, en donde la base acuosa es NaHCO_3 acuoso al 5 % en peso.
20. partículas cristalinas que comprenden al menos aproximadamente el 96 % en peso de dihidrogenofosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometiloxazolidin-2-ona; y
- 30 al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



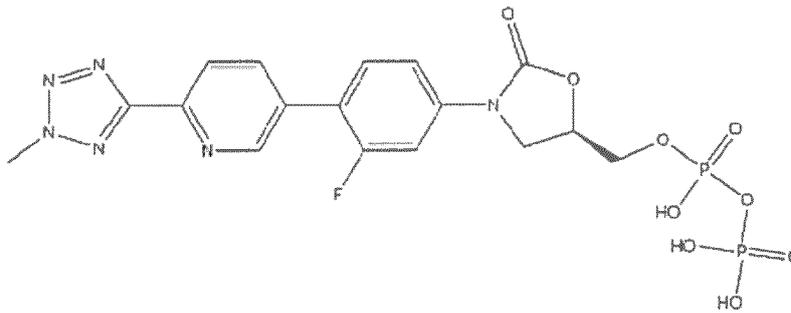
35 y



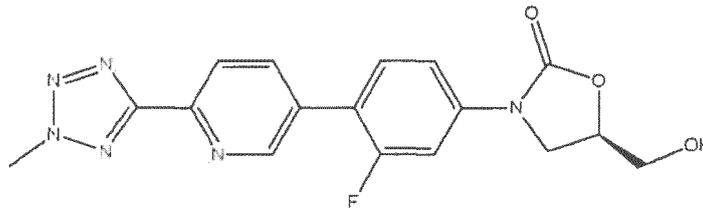
40 21. Las partículas cristalinas de la reivindicación 20, que comprenden además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



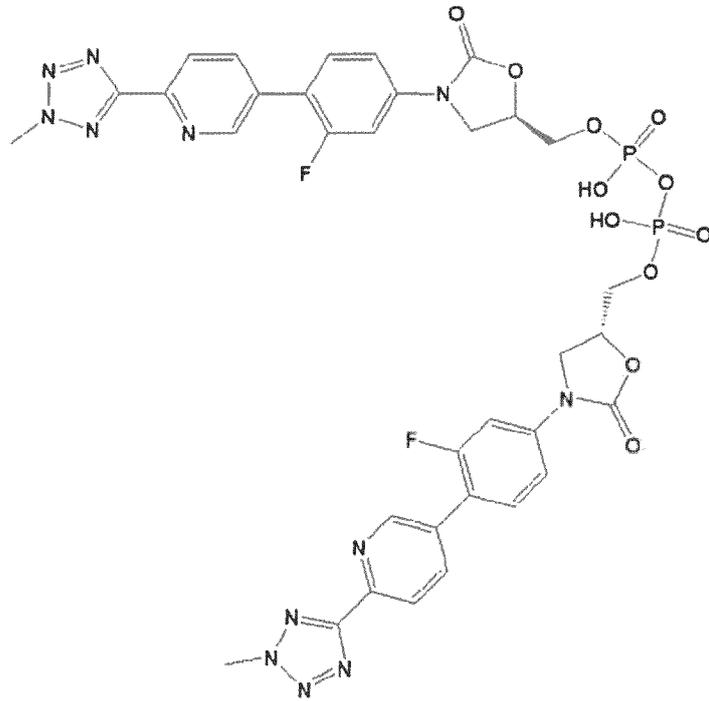
y



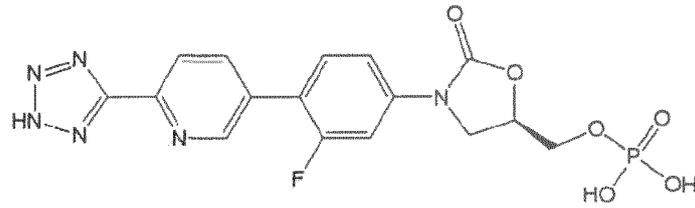
- 5 22. Las partículas cristalinas de la reivindicación 21 que comprenden además el compuesto:



- 10 23. Las partículas cristalinas de la reivindicación 22, que comprenden además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y



5 24. Las partículas cristalinas de la reivindicación 23 que comprenden además el compuesto:

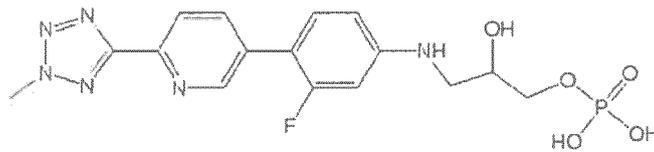


FIGURA 1

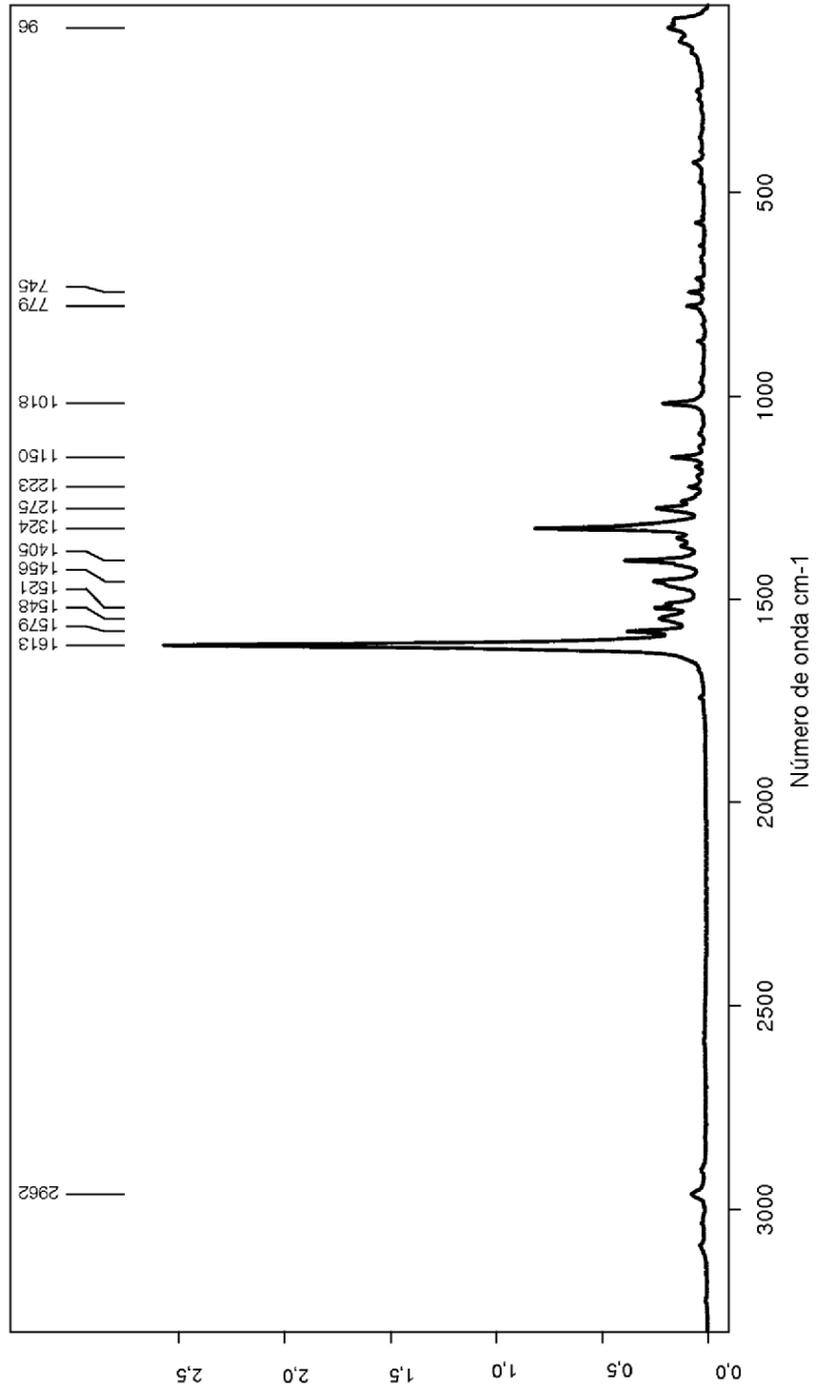


FIGURA 2

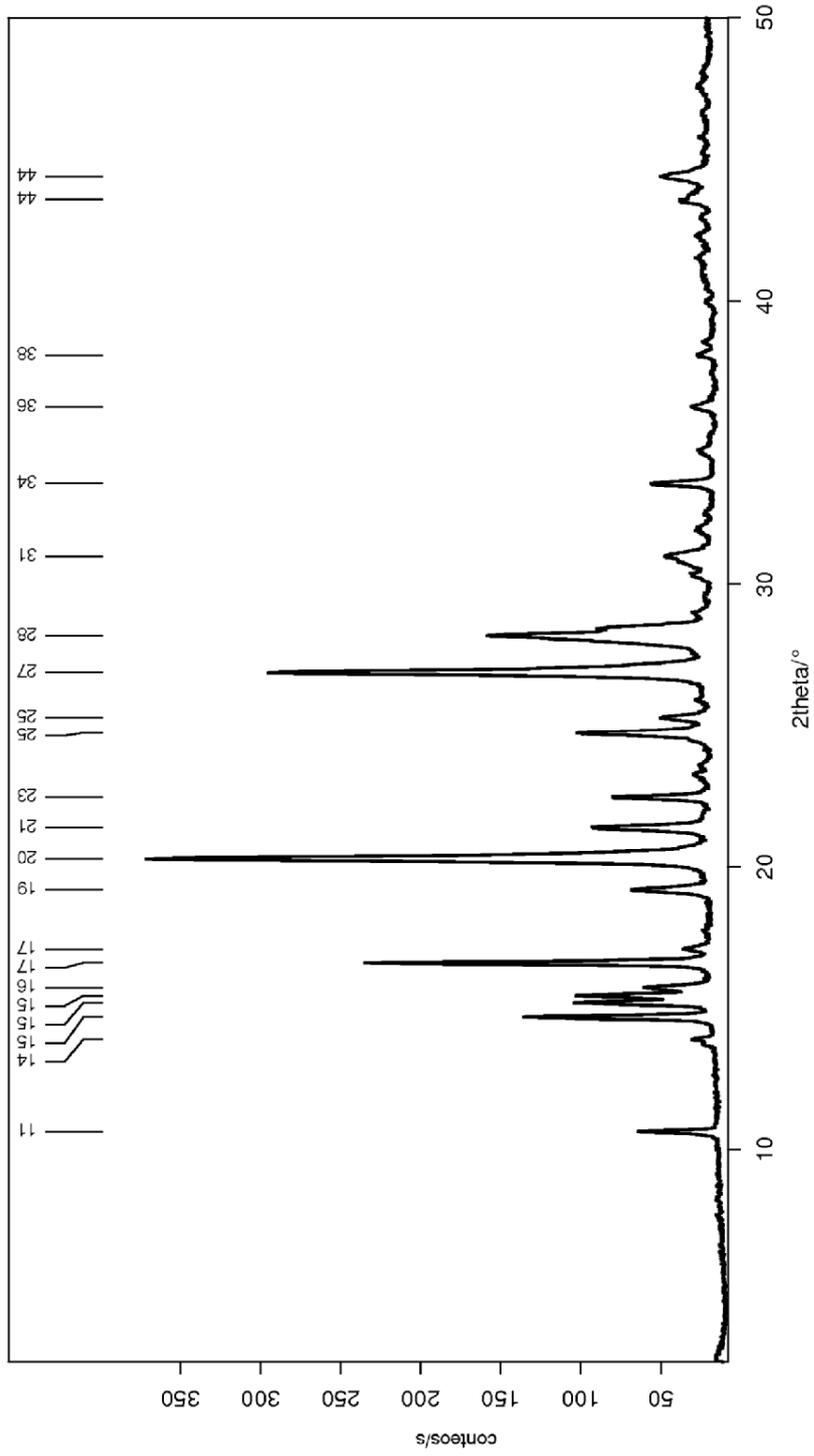


FIGURA 3

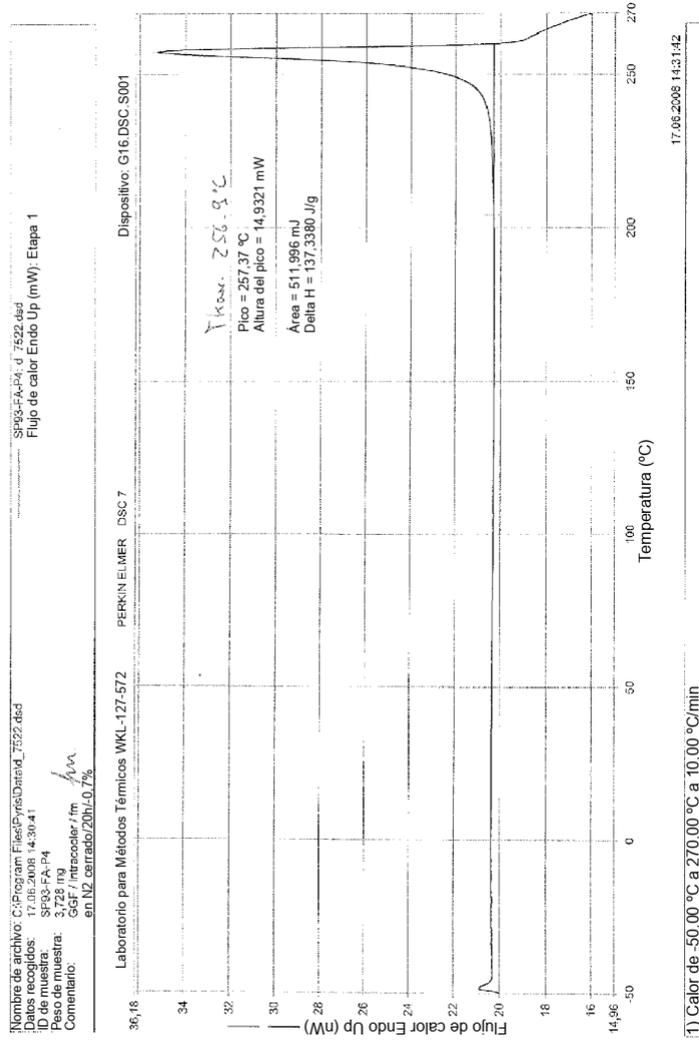


FIGURA 5

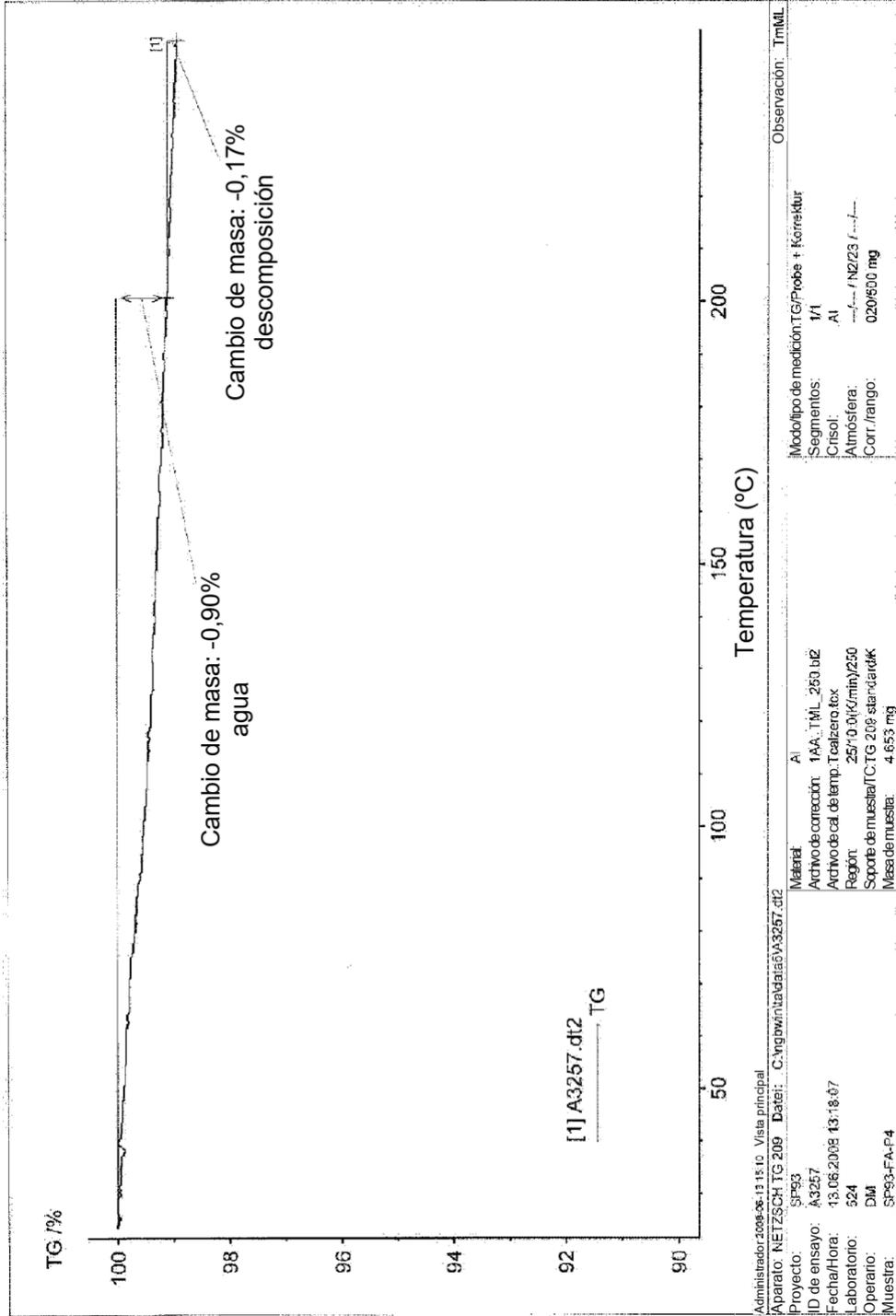


FIGURA 6

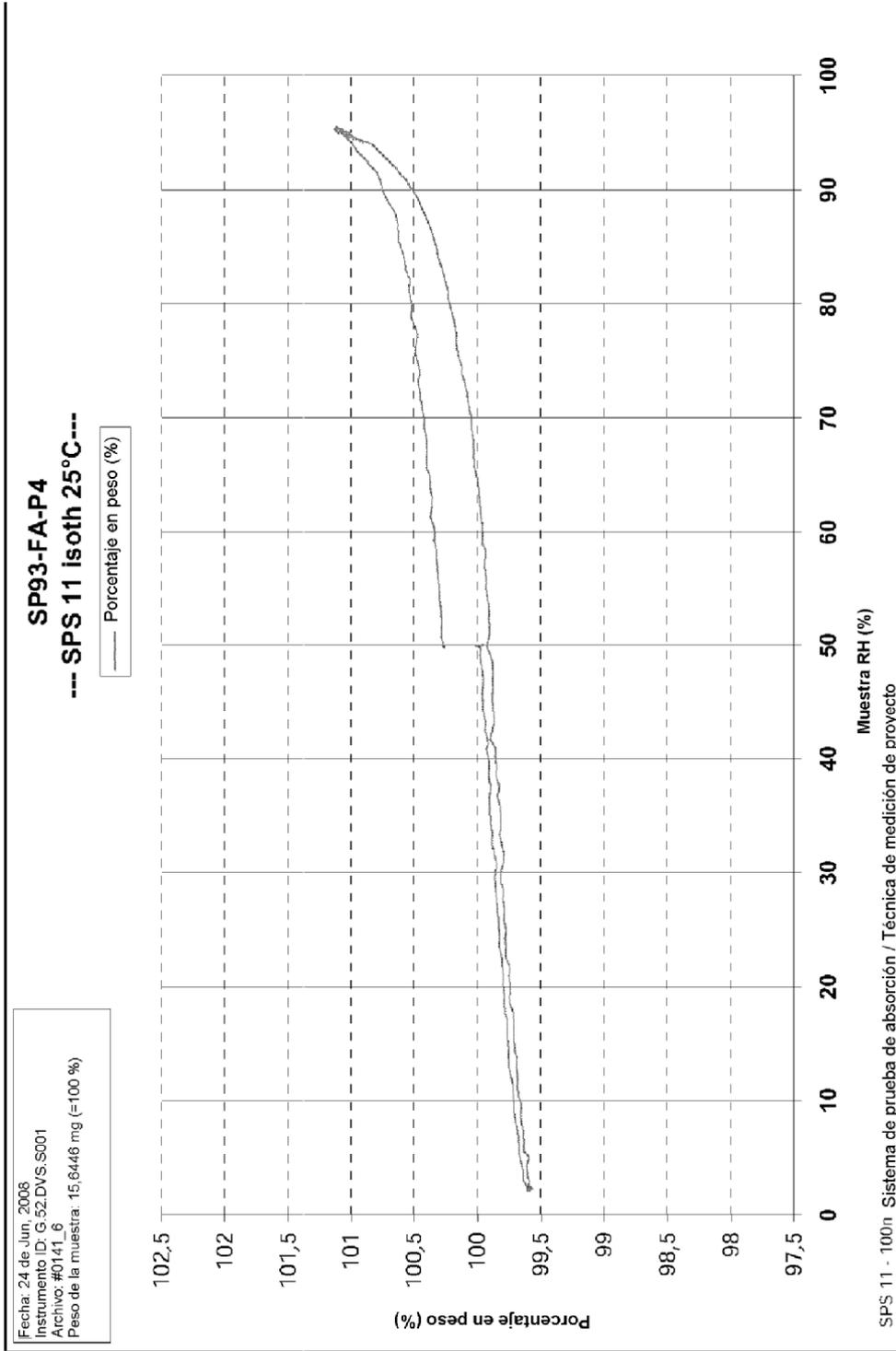


FIGURA 7

Comprimido de fosfato de Torezolid, 200 mg, esquema del proceso de fabricación

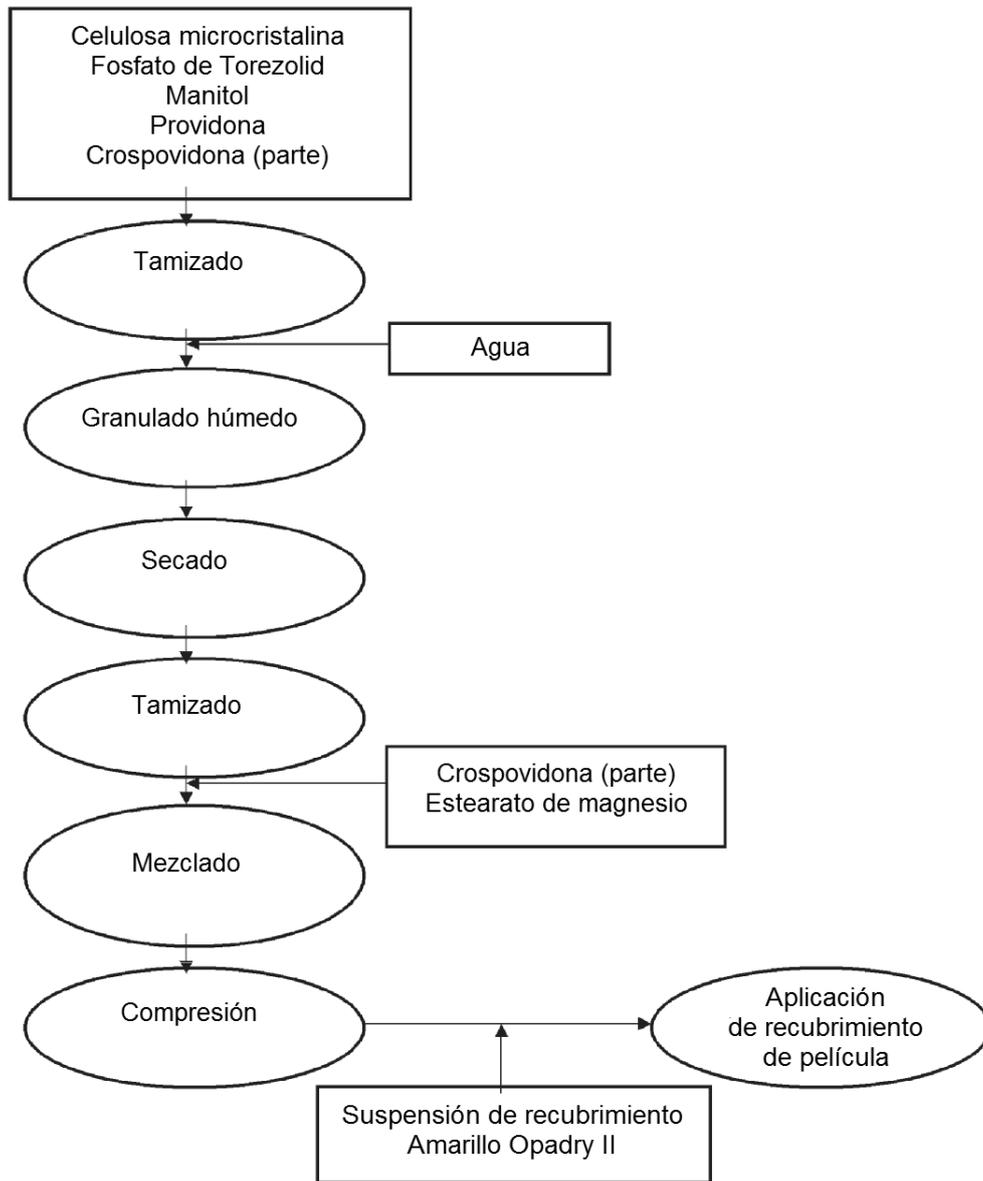


FIGURA 8

ESQUEMA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA LA SOLUCIÓN DE COMPUESTO TR-701 FA PARA LIOFILIZACIÓN

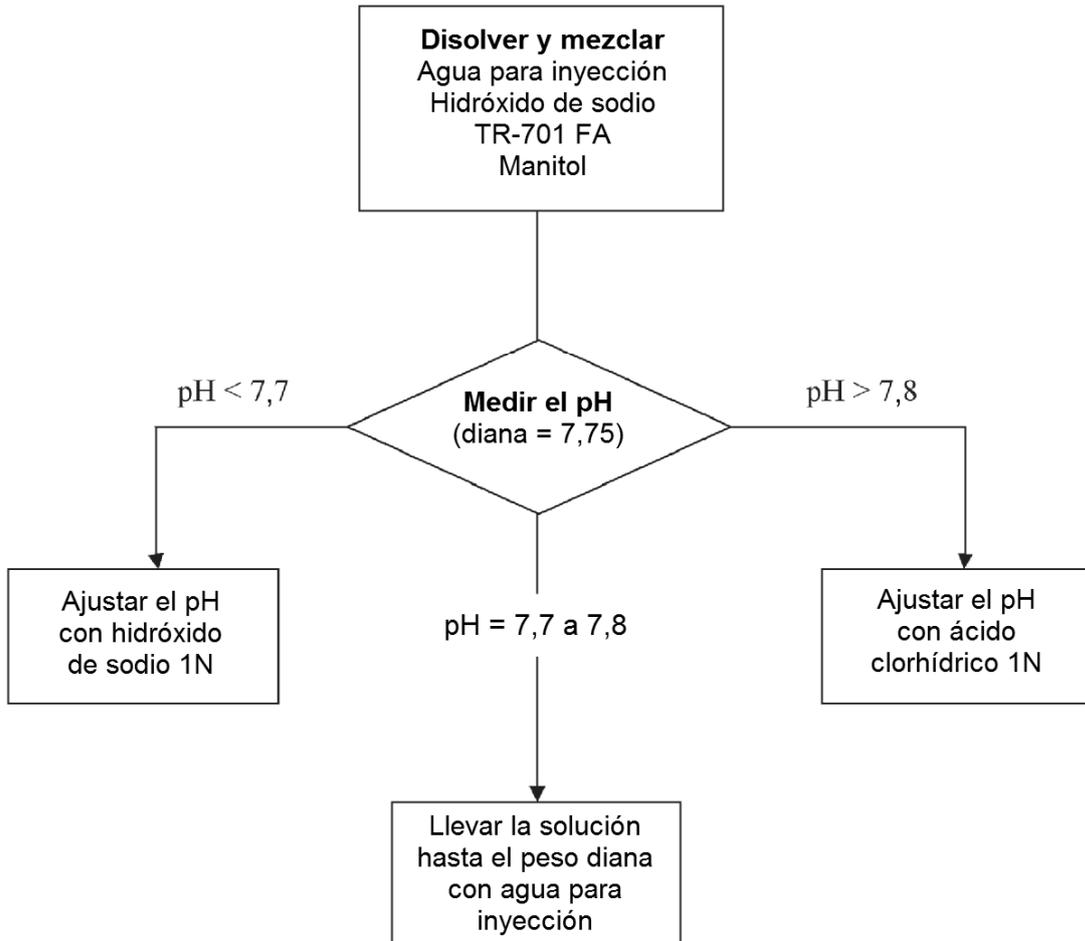


FIGURA 9
ESQUEMA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA TR-701 FA PARA INYECCIÓN,
200 MG/VIAL: FILTRACIÓN ESTÉRIL, LLENADO Y LIOFILIZACIÓN



FIGURA 10

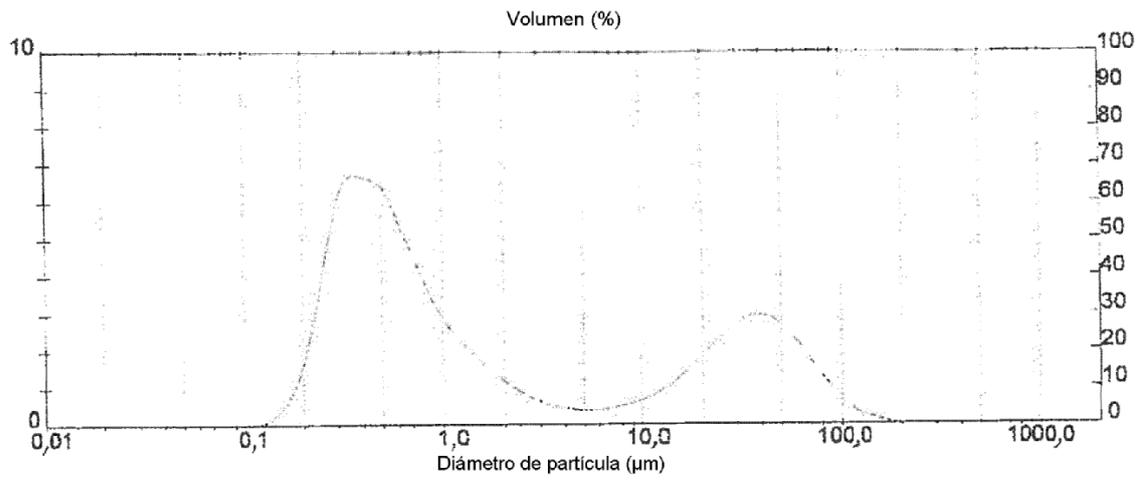


FIGURA 11

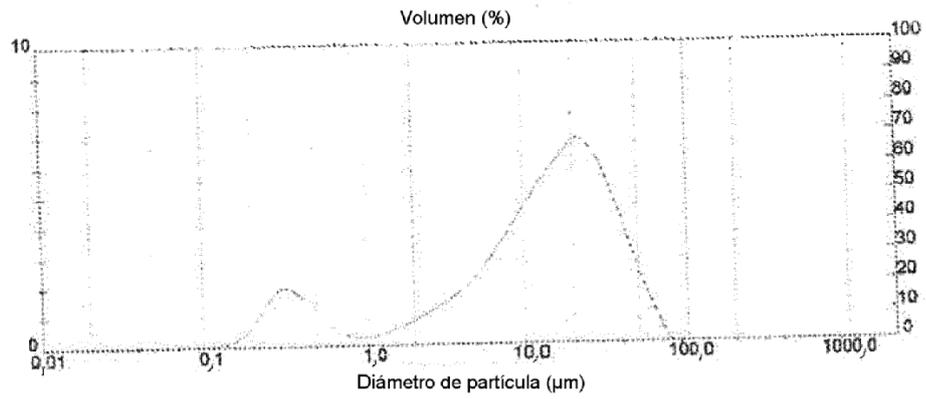


FIGURA 12

