

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 045**

51 Int. Cl.:

C07D 477/20 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/CN2011/084430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11854210 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2660242**

54 Título: **Forma cristalina de ertapenem de sodio y método de preparación para la misma**

30 Prioridad:

31.12.2010 CN 201010620554

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

04.03.2020

73 Titular/es:

**CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD.
(100.0%)
No. 226, Huanghe Street, Shijiazhuang
Hebei 050035, CN**

72 Inventor/es:

**SHI, YING;
LI, KUN;
ZHAO, XUEBIN;
XIE, ZAN;
MA, YUXIU;
LV, JIAN y
JIA, MING**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 746 045 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

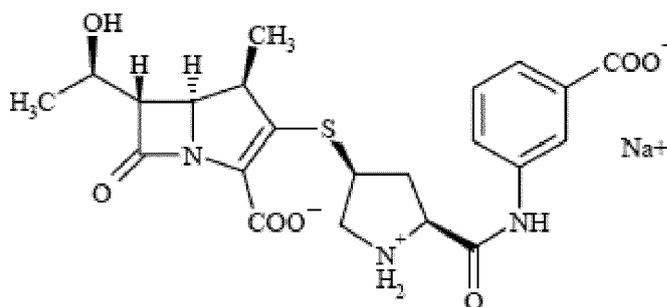
Forma cristalina de ertapenem de sodio y método de preparación para la misma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los estudios sobre la forma cristalina de ertapenem de sodio, específicamente a una forma cristalina E de ertapenem de sodio y al método de preparación para la misma.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Ertapenem de sodio tiene la estructura de la fórmula I, cuyo nombre químico es sal de monosodio del ácido (1R,5S,6S,8R,2S*,4S*)-2-[2-[(3-carboxifenil)carbamoil]-pirrolidinil-4-tio]-6-(1-hidroxiethyl)-1-metilcarbapenem-3-carboxílico. Ertapenem de sodio es un antibiótico de carbapenem de amplio espectro novedoso desarrollado conjuntamente por Merck & Co. (EE.UU.) y AstraZeneca, que tiene buenas actividades antibacterianas contra bacterias anaerobias y aerobias gram-positivas y gram-negativas.

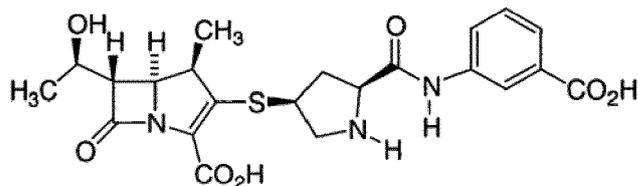


(I)

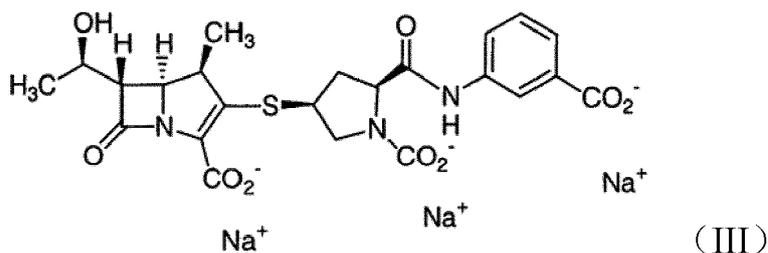
20 El polimorfismo es una naturaleza importante de un compuesto, y está presente generalmente en la mayoría de los fármacos químicos. Una sustancia en una forma cristalina diferente tiene una influencia importante sobre la estabilidad, uniformidad, biodisponibilidad y formulación, etc. Ertapenem de sodio tiene una mala estabilidad, y es altamente sensible al calor, ácido, etc. Con el fin de reducir la degradación del producto, y mejorar la calidad de producto de formulación, investigadores han realizado enormes estudios sobre las formas cristalinas de ertapenem de sodio, y en el estado de la técnica se han dado a conocer diversas formas cristalinas de ertapenem de sodio y los métodos de preparación para las mismas.

25 Por ejemplo, el documento WO03026572 da a conocer la forma cristalina A y la forma cristalina B de ertapenem de sodio y el método de preparación para las mismas. La forma cristalina A tiene picos de difracción principales a aproximadamente 4,8°, 6,7°, 10,5°, 11,7°, 13,6°, 14,4°, 16,0°, 17,2°, 18,4°, 19,7°, 20,8°, 21,6°, 22,1°, 23,1°, 24,1°, 26,1°, 26,6°, 27,0°, 27,4°, 28,6° y 31,1° en el espectro de difracción de rayos X presentados mediante ángulo 2θ. La forma cristalina B tiene picos de difracción principales a aproximadamente 4,8°, 6,8°, 7,8°, 10,4°, 11,8°, 13,6°, 14,4°, 15,2°, 17,3°, 18,5°, 19,0°, 19,7°, 20,9°, 21,9°, 23,1°, 24,1°, 24,5°, 26,1°, 26,5°, 26,9°, 27,7°, 28,7°, 30,0°, 31,1° y 32,2° en el espectro de difracción de rayos X presentados mediante ángulo 2θ.

35 El método para preparar forma cristalina A comprende: a) añadir 1-propanol a una disolución acuosa que contiene ertapenem de fórmula II y III y/o formas de sal del mismo; b) enfriar la disolución hasta por debajo de -5°C; c) ajustar el pH a entre aproximadamente 6 y aproximadamente 5 usando un ácido; d) cristalizar añadiendo a la disolución desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 volúmenes de metanol con respecto al volumen de disolución acuosa, y desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 volúmenes de 1-propanol con respecto al volumen de disolución acuosa; y e) aislar para obtener la forma cristalina A de ertapenem de sodio.



(II)



El método para preparar forma cristalina B comprende las etapas de: lavar la forma cristalina A de ertapenem de sodio con una mezcla de agua y 2-propanol para dar la forma cristalina B, en el que dicha mezcla contiene de aproximadamente del 5% a aproximadamente el 25% de agua (v/v).

Además, el documento WO03027067 da a conocer una forma cristalina C de ertapenem de sodio. En el método dado a conocer por esta patente, la forma cristalina C de ertapenem de sodio se aísla y se obtiene tras lavar la forma cristalina A o la forma cristalina B de ertapenem de sodio anteriormente mencionadas con un disolvente acuoso de acetato de etilo, acetona o una mezcla de los mismos. La forma cristalina C del compuesto tiene picos de difracción principales a aproximadamente 4,8°, 6,8°, 7,8°, 10,7°, 11,8°, 13,7°, 14,6°, 17,3°, 18,6°, 19,14°, 19,9°, 21,0°, 22,1°, 24,2°, 26,1°, 27,9°, 28,7°, 31,3° y 32,5° en el espectro de difracción de rayos X presentados mediante ángulo 2θ.

Los métodos para preparar forma cristalina A, forma cristalina B y forma cristalina C de ertapenem de sodio tienen todos ellos las siguientes desventajas: en los métodos anteriormente mencionados, cuando se cristaliza ertapenem de sodio, se requiere que todas las concentraciones para las disoluciones de cristalización de ertapenem de sodio estén por encima de 100 mg/ml. Debido al hecho de que ertapenem de sodio se degrada y se polimeriza fácilmente, la concentración y nanofiltración convencionales provocarán una degradación sustancial del producto. Por tanto, debido a la concentración excesiva de la disolución de ertapenem de sodio, es difícil que tanto la pureza como el cromograma del cristal cumplan los requisitos. Además, también se introduce una gran cantidad de disolvente en el método anteriormente mencionado, lo cual no lleva a la protección medioambiental.

El documento WO2009150630 da a conocer una forma cristalina D de ertapenem de sodio. Esta forma cristalina D tiene picos de difracción principales a aproximadamente 4,44°, 5,26°, 7,44°, 8,12°, 10,98°, 12,74°, 19,28°, 22,93°, 23,51°, 25,07° y 30,15° en el espectro de difracción de rayos X presentados mediante ángulo 2θ. El método para preparar la forma cristalina D comprende las siguientes etapas: a) tratar ertapenem de sodio con agua y metanol; b) tratar la disolución obtenida en la etapa a) con 1-propanol; c) agitar la mezcla obtenida en la etapa b) a una temperatura de aproximadamente 0°C o por debajo de 0°C, para la precipitación de sólido; d) tratar el sólido obtenido en la etapa c) con acetona, para obtener la forma cristalina D de ertapenem de sodio. Las desventajas de la forma cristalina D de ertapenem de sodio son que las propiedades de cristalización son malas, la partícula es pequeña y la filtración mediante succión es difícil.

Además de las diversas formas cristalinas anteriormente mencionadas de producto de ertapenem de sodio dadas a conocer en el estado de la técnica, también se han dado a conocer anteriormente diversos métodos para preparar productos amorfos de ertapenem de sodio, por ejemplo:

En el documento CN1752090A, se añaden acetona y propanol a un sistema de reacción de ertapenem de sodio tras la extracción, y se retiran los productos insolubles, y se precipita el producto por medio de cristalización por evaporación, que después se lava mediante etanol al 95% y acetato de metilo, y se purifica, para obtener un producto amorfo de ertapenem de sodio.

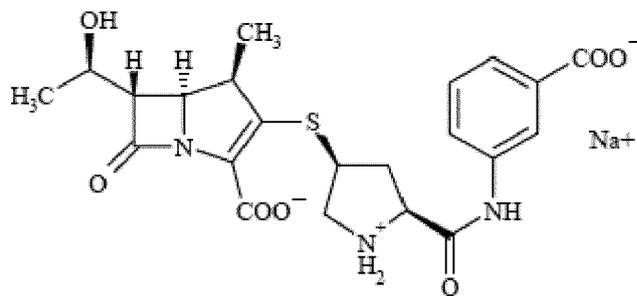
Como otro ejemplo, se menciona un método para preparar sólido de ertapenem de sodio en "Synthesis of carbapenem antibiotic ertapenem" de ZHANG Yi-feng (Journal of China Pharmaceutical University, 2007, 38(4): 305-310), que comprende las siguientes etapas: se filtra el líquido de reacción de ertapenem de sodio, después se extrae el filtrado con diclorometano, y se concentra la fase acuosa a presión reducida para eliminar el disolvente orgánico, después se purifica mediante resina CHP-20P, y después se liofiliza para obtener un polvo blanco de ertapenem de sodio, que muestra un producto amorfo tras examinarse mediante rayos X.

Las principales desventajas del producto amorfo anteriormente mencionado de ertapenem de sodio son: mala estabilidad, baja pureza, y que es difícil que el grado de color cumpla los requisitos.

Sumario de la invención

El problema técnico que va a resolverse mediante la presente invención es proporcionar una forma cristalina E de ertapenem de sodio. En comparación con el estado de la técnica, en el procedimiento para preparar la forma cristalina E de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención, la concentración de la disolución de ertapenem de sodio requerida es baja, y la forma cristalina E obtenida es de alta pureza y tiene buena estabilidad.

Con el fin de resolver los problemas técnicos anteriormente mencionados, la presente invención proporciona una forma cristalina E de ertapenem de sodio mostrada en la fórmula (I),



(I) ,

Usando radiación $\text{CuK}\alpha$, el espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina tiene picos de difracción principales a ángulos de Bragg 2θ ($^\circ$) de 4,220, 4,900, 6,980, 8,000, 10,720, 11,960, 13,958, 14,740, 17,319, 18,641, 19,200, 22,060, 24,780, 26,299 y $27,920 \pm 0,2^\circ$.

La presente invención proporciona además un método para preparar la forma cristalina E de ertapenem de sodio, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una disolución acuosa de ertapenem de sodio a una concentración de 40~100 mg/ml;
- b) ajustar el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio con un ácido a 5,3~5,6, en una condición de 0~20°C;
- c) añadir gota a gota metanol y 1-propanol a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1:0,5~2:0,25~1,5, después enfriar hasta -10~-5°C y dejar reposar;
- d) añadir gota a gota metanol y 1-propanol a la disolución obtenida en la etapa c), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1:0,8~3:0,8~3,5, después enfriar hasta -30~-10°C y precipitar cristal, para obtener la forma cristalina E de ertapenem de sodio.

Preferiblemente, la concentración de la disolución acuosa de ertapenem de sodio en la etapa a) es de 50~90 mg/ml.

Preferiblemente, el ácido en la etapa b) es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico y ácido clorhídrico, preferiblemente ácido acético.

Preferiblemente, el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio en la etapa b) se ajusta a 5,4~5,5 con un ácido.

Preferiblemente, la temperatura para precipitar cristal en la etapa d) es de -25~-15°C.

Preferiblemente, en la etapa c), se añaden metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1:0,8~1,5:0,4~1.

Preferiblemente, en la etapa d), se añaden metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa c), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1:1~2,5:1~3.

Preferiblemente, el método comprende además una etapa de añadir gota a gota cristal de simiente a la disolución obtenida tras añadir metanol y 1-propanol en la etapa c).

La presente invención proporciona además el uso de la forma cristalina E de ertapenem de sodio en la preparación de un medicamento para tratar una infección.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende la forma cristalina E de ertapenem de sodio según las soluciones técnicas mencionadas anteriormente. La composición farmacéutica es preferiblemente un polvo para inyección liofilizado.

La presente invención proporciona una forma cristalina E de ertapenem de sodio. La forma cristalina E proporcionada por la presente invención es fácil de filtrar, secar, y es de naturaleza estable durante el procedimiento de secado, y la pureza del cristal es alta y puede alcanzar más del 98,5%. Además, en el procedimiento para preparar la forma cristalina E de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención, debido a las concentraciones inferiores de la disolución de ertapenem de sodio empleada, se reducen la dificultad y el consumo

de energía para la concentración, lo cual conduce a la producción industrial.

Descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es el espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina E de ertapenem de sodio preparada en el ejemplo 1 de la presente invención.

Realizaciones detalladas

- 10 La presente invención da a conocer una forma cristalina E de ertapenem de sodio. Usando radiación $\text{CuK}\alpha$, el espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina tiene picos de difracción principales a ángulos de Bragg 2θ (°) de 4,220, 4,900, 6,980, 8,000, 10,720, 11,960, 13,958, 14,740, 17,319, 18,641, 19,200, 22,060, 24,780, 26,299 y 27,920. Tal como apreciarán los expertos en la materia, los picos de difracción de forma cristalina según la presente invención no se limitan a los que aparecen en los ángulos 2θ anteriormente mencionados, y comprenden además
- 15 picos de difracción que aparecen dentro del intervalo de los ángulos 2θ anteriormente mencionados $\pm 0,2^\circ$ debido al error experimental y a otros factores, lo cual también debe encontrarse dentro del alcance de protección de la presente invención. La concentración de la disolución acuosa de ertapenem de sodio mencionada en el presente documento es la razón de la masa de soluto con respecto al volumen de disolvente.
- 20 La presente invención da a conocer un método para preparar forma cristalina E del ertapenem de sodio, que comprende:
- a) proporcionar una disolución acuosa de ertapenem de sodio a una concentración de 40~100 mg/ml;
- 25 b) ajustar el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio con un ácido a 5,3~5,6 en una condición de 0-20°C;
- c) añadir gota a gota metanol y 1-propanol a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1 : 0,5~2 : 0,25~1,5, después enfriar hasta -10~-5°C y dejar reposar;
- 30 d) añadir gota a gota metanol y 1-propanol a la disolución obtenida en la etapa c), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1 : 0,8~3 : 0,8~3,5, después enfriar hasta -30~-10°C y precipitar el cristal, para obtener la forma cristalina E de ertapenem de sodio.
- 35 Según la presente invención, en la etapa a), puede disolverse ertapenem de sodio en bruto en agua, para obtener una disolución acuosa a una concentración de 40~100 mg/ml. Para el ertapenem de sodio en bruto, puede prepararse según los métodos dados a conocer en el estado de la técnica, ejemplos específicos son los métodos de preparación dados a conocer en los documentos CN93101472.7, CN02803742.1, CN9880609.1, CN200510030660.5, la patente estadounidense US6504027, WO03026572, WO2008062279, "Synthesis of carbapenem antibiotic ertapenem" de ZHANG Yi-feng (Journal of China Pharmaceutical University, 2007, 38(4): 305-310), etc., pero no se limitan a los mismos. Los contenidos de los documentos anteriormente mencionados se incorporan en el presente documento mediante referencia. La concentración de la disolución acuosa de ertapenem de sodio en la etapa a) es preferiblemente de 50~90 mg/ml.
- 45 Según la presente invención, en la etapa b), el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio se ajusta con un ácido a 5,3~5,6, preferiblemente a 5,4~5,5, en una condición de preferiblemente 2~18°C, más preferiblemente 5~15°C. Dicho ácido es preferiblemente uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico y ácido clorhídrico, más preferiblemente ácido acético.
- 50 Según la presente invención, en la etapa c), es preferible añadir gota a gota metanol y 1-propanol a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol es de 1 : 0,8~1,5 : 0,4~1, después enfriar hasta -10~-5°C y dejar reposar. Antes de dejar reposar, es preferible añadir cristal de semilla, después dejar reposar, y se agita la disolución hasta que se vuelve turbia. En cuanto al tiempo de reposo, es preferiblemente de 5~30 minutos.
- 55 En la etapa d), es preferible mantener la temperatura en la etapa c) sin cambiar, después se añaden metanol y 1-propanol gota a gota, hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1 : 0,8~3 : 0,8~3,5, preferiblemente 1 : 1~2,5 : 1~3, después enfriar hasta -30~-10°C, más preferiblemente -25~-15°C, después se agita durante 1~10 h y se precipita el cristal para obtener la forma cristalina E de ertapenem de sodio.
- 60 Según la presente invención, después de la etapa d), puede comprender además la etapa de aislar la forma cristalina E de ertapenem de sodio. En cuanto al método de aislamiento, puede ser filtración y otros métodos bien conocidos por un experto en la materia, tales como filtración y después secado, pero sin limitarse a los mismos.
- 65 La presente invención proporciona además el uso de la forma cristalina E de ertapenem de sodio en la preparación

de un medicamento para tratar una infección.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina E de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención como principio activo. La composición farmacéutica es preferiblemente un polvo para inyección liofilizado.

En comparación con el estado de la técnica, la forma cristalina E de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención es fácil de filtrar, secar, y es de naturaleza estable durante el procedimiento de secado, y la pureza del cristal es alta y puede alcanzar más del 98,5%. Además, en el procedimiento para preparar la forma cristalina E de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención, debido a la baja concentración de la disolución de ertapenem de sodio empleada, se reducen la dificultad y el consumo de energía para la concentración, lo cual conduce a la producción industrial.

Con el fin de entender adicionalmente la presente invención, la forma cristalina novedosa de ertapenem de sodio proporcionada por la presente invención se describe junto con ejemplos, sin embargo, el alcance de protección de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Los espectros de difracción de rayos X de las muestras en los siguientes ejemplos se determinaron en las siguientes condiciones:

Instrumento: difractómetro de rayos X en polvo Rigaku D/max-2550, Japón;

Condiciones: radiación $\text{CuK}\alpha$, monocromador de grafito, tensión de tubo de 40 kV, corriente de tubo de 40 mA, intervalo de barrido en 2θ de $2\sim 40^\circ$, velocidad de barrido de $8^\circ/\text{minuto}$, anchura de etapa de $0,02^\circ$.

Ejemplo 1: Preparación de forma cristalina E de ertapenem de sodio, según las siguientes etapas:

a) se tomaron 10 g de ertapenem de sodio en bruto y se disolvieron en agua para formular una disolución de 80 mg/ml;

b) se ajustó el valor de pH de la disolución obtenida en la etapa a) a 5,5 con ácido clorhídrico a 0°C ;

c) se añadieron metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua:metanol : 1-propanol era de 1 : 1:0,6, se enfrió hasta -8°C , y se añadió cristal de simiente y se dejó reposar durante 30 min, y se agitó hasta que la disolución era turbia;

d) se mantuvo la temperatura de la disolución obtenida en la etapa c) sin cambiar, y se añadieron adicionalmente metanol y 1-propanol a la disolución, hasta que la razón molar de agua : metanol : 1-propanol era de 1 : 1,2 : 1,5, y se enfrió hasta -18°C , se agitó durante 5 h y se precipitó el cristal; y

e) se obtuvieron 8,5 g de sólido mediante filtración y secado.

Se recogió el sólido preparado y se sometió a prueba mediante HPLC, y la pureza de ertapenem de sodio era del 99,3%.

Se recogió adicionalmente el sólido preparado y se sometió a prueba mediante rayos X y los datos del espectro de difracción de rayos X se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. El espectro de difracción de rayos X de la forma cristalina E de ertapenem de sodio preparada según el ejemplo 1

Ángulo 2θ ($^\circ$)	Espaciado de cristal interplanar d (Å)	Altura relativa (%)
4,220	20,9215	27,3
4,900	18,0179	71,2
6,980	12,6541	43,8
8,000	11,0423	34,8
10,720	82461	100,0
11,960	7,3936	38,9
13,958	6,3394	27,3
14,740	6,0048	42,3
16,239	5,4539	9,4
17,319	5,1159	28,3
18,641	4,7562	26,8
19,200	4,6189	79,8
20,039	4,4273	14,3

21,279	4,1720	14,0
22,060	4,0260	64,0
24,780	3,5900	43,4
26,299	3,3859	20,7
27,920	3,1929	25,4
28,963	3,0803	6,9

Ejemplos 2~6

5 Se preparó la forma cristalina E de ertapenem de sodio en diferentes condiciones tecnológicas y los parámetros tecnológicos detallados se muestran en la tabla 2:

Tabla 2. Los parámetros tecnológicos en los ejemplos 2-5

Etapa	Condiciones	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
a)	Concentración de disolución mg/ml	40	50	70	90	100
Temperatura	°C	18°C	5°C	12°C	8°C	20°C
b)	valor de pH	5,6	5,5	5,3	5,5	5,4
	Ácido	Ácido acético	Ácido propiónico	Ácido fórmico	Ácido clorhídrico	Ácido acético
	Razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol	1:2:1,5	1:1,5:1	1:1,2:0,8	1:0,8:0,4	1:0,5:0,25
c)	Temperatura °C	-5°C	-9°C	-10°C	-6°C	-8°C
	Tiempo de reposo	30 min	20 min	10 min	10 min	5 min
d)	Razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol	1:3:3,5	1:2,5:3	1:1,5:2	1:1:1,2	1:0,8:0,8
	Temperatura de enfriamiento	-25°C	-22°C	-20°C	-18°C	-15°C
	Tiempo de agitación	10 h	8 h	5 h	3 h	1 h

10 Ejemplos comparativos 1~2

Se preparó la forma cristalina E de ertapenem de sodio en diferentes condiciones tecnológicas y los parámetros tecnológicos detallados se muestran en la tabla 3:

15 Tabla 3. Los parámetros tecnológicos en los ejemplos comparativos 1-2

Etapa	Condiciones	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
a)	Concentración de disolución mg/ml	30	110
	Temperatura °C	2°C	10°C
b)	Valor de pH	5,5	5,5
	Ácido	Ácido fórmico	Ácido clorhídrico
	Razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol	1:2,5:2	1:0,4:0,25
c)	Temperatura °C	-10°C	-6°C
	Tiempo de reposo	20 min	10 min
	Razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol	1:3,5:4	1:0,5:0,6
d)	Temperatura de enfriamiento	-25°C	-15°C
	Tiempo de agitación	3 h	1 h

Se determinaron respectivamente el peso de producto, rendimiento, pureza mediante HPLC y forma cristalina de los ejemplos comparativos 1~2 y los resultados se muestran en la tabla 4:

20

Tabla 4. Los resultados de los ejemplos 2-6 y los ejemplos comparativos 1-2

N.º	Peso de producto (g)	Rendimiento (%)	Pureza mediante HPLC (%)	Características cristalinas
Ejemplo 2	4,3	43	98,5	Forma cristalina E
Ejemplo 3	7,5	75	99,0	Forma cristalina E
Ejemplo 4	8,3	83	99,3	Forma cristalina E

Ejemplo 5	8,6	86	99,0	Forma cristalina E
Ejemplo 6	8,8	88	98,7	Forma cristalina E
Ejemplo comparativo 1	No precipitó ningún cristal	-	-	-
Ejemplo comparativo 2	9,0	87	98,5	Forma cristalina mixta

Los resultados en la tabla 4 muestran que cuando la concentración de la disolución de ertapenem de sodio estaba dentro del intervalo de 40~100 mg/ml y en la condición de la presente invención, pudo obtenerse la forma cristalina E de ertapenem de sodio. La tasa de recuperación de muestra aumentó con el aumento de la concentración de cristalización de ertapenem de sodio; los cristales no fueron fáciles de precipitar cuando la concentración de disolución de ertapenem de sodio era inferior a 40 mg/ml, y cuando era superior a 100 mg/ml, la forma cristalina de ertapenem de sodio obtenida fue diferente de la forma cristalina E.

Ejemplo 7:

Pruebas comparativas para determinar la estabilidad de la forma cristalina E y otras formas cristalinas.

Se prepararon la forma cristalina A y la forma cristalina B de ertapenem de sodio según los métodos dados a conocer en el documento WO03026572, se preparó la forma cristalina C de ertapenem de sodio según el método dado a conocer en el documento WO03027067, se preparó la forma cristalina D de ertapenem de sodio según el método dado a conocer en el documento WO2009150630, y se preparó producto amorfo de ertapenem de sodio según el método dado a conocer en el documento CN1752090A.

Se almacenaron las formas cristalinas A, B, C, D, el sólido amorfo de ertapenem de sodio y la forma cristalina E preparada según el ejemplo 1 anteriormente mencionadas durante 1 año con refrigeración a 6°C y congelación a -20°C, y se tomaron muestras en el mes 1, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12, respectivamente, y se sometieron a prueba las impurezas totales y el contenido de las muestras reservadas, y los datos específicos se muestran en la tabla 5:

Tabla 5. Los resultados de interpretaciones de la forma cristalina E y las formas cristalinas A, B, C, D, y el producto amorfo tras la conservación

Condición de almacenamiento	Tiempo de muestreo	Refrigeración 6°C					Congelación -20°C				
		mes 0	mes 3	mes 6	mes 9	mes 12	mes 0	mes 3	mes 6	mes 9	mes 12
Forma cristalina E	Impurezas totales (%)	0,8	1,3	1,6	2,1	3,2	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	Contenido (%)	99,1	98,5	98,1	97,5	96,8	99,1	99,0	99,1	99,0	98,9
Amorfo	Impurezas totales (%)	1,2	2,1	5,3	7,1	9,3	1,2	1,2	1,3	1,5	1,7
	Contenido (%)	98,5	97,9	94,5	92,3	90,1	98,5	98,4	98,5	98,2	98,1
Forma cristalina A	Impurezas totales (%)	0,7	1,2	1,5	2,0	3,0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
	Contenido (%)	99,2	98,6	98,1	97,6	96,9	99,2	99,2	99,1	99,2	99,1
Forma cristalina B	Impurezas totales (%)	0,8	1,4	1,7	2,1	3,3	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9
	Contenido (%)	99,1	98,3	98,0	97,5	96,6	99,1	99,1	99,0	99,0	98,9
Forma cristalina C	Impurezas totales (%)	0,8	1,1	1,4	1,9	3,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	Contenido (%)	99,2	98,7	98,2	97,8	96,9	99,2	99,2	99,1	99,2	99,2
Forma cristalina D	Impurezas totales (%)	1,0	1,9	3,1	4,6	6,5	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2
	Contenido (%)	98,8	98,0	96,8	94,7	93,2	98,8	98,7	98,7	98,6	98,5

A partir de los resultados en la tabla 5 puede observarse que la forma cristalina E, y las formas cristalinas A, B, C de ertapenem de sodio tienen una estabilidad comparable, que es más estable que el producto amorfo y la forma cristalina D.

Ejemplo 8: Polvo liofilizado de ertapenem de sodio

Fórmula:

Muestra del ejemplo 1	1,046 g
Bicarbonato de sodio	175 mg
Hidróxido de sodio	40 mg
Agua para inyección	c.s.

5

El procedimiento de preparación para la fórmula es de la siguiente manera:

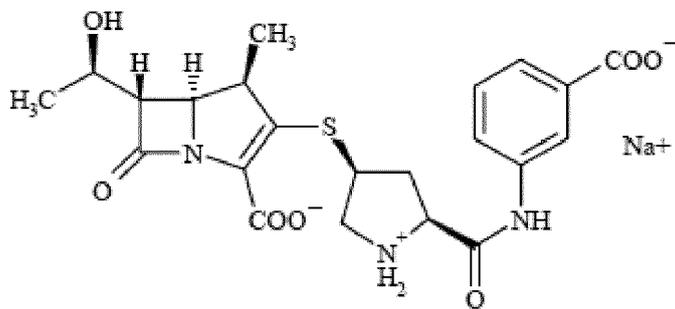
10 En primer lugar, se pesaron bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio en la cantidad de la fórmula y se disolvieron en agua para inyección, y se enfriaron hasta por debajo de 5°C en un baño con hielo, y se añadió la muestra del ejemplo 1 en la cantidad de la fórmula y se disolvió, y se ajustó el valor de pH a 7,5 usando disolución de hidróxido de sodio, después se obtuvo el producto mediante filtración y liofilización.

15 Los ejemplos anteriores descritos sólo son con fines de entender mejor el método de la presente invención y la idea fundamental de la misma. Debe indicarse que la presente invención también puede mejorarse y modificarse por los expertos en la materia sin alejarse del principio de la presente invención, y estas mejoras y modificaciones también se encontrarán dentro del alcance de protección de las reivindicaciones de la presente invención.

20 La descripción anterior de los ejemplos dados a conocer permite a un experto en la materia realizar o aplicar la presente invención. Diversas modificaciones de estos ejemplos resultan evidentes para un experto en la materia, y los principios generales definidos en el presente documento pueden realizarse en otros ejemplos. Por tanto, la presente invención no se limitará a estos ejemplos mostrados en la presente invención, sino que será de acuerdo con el alcance más amplio compatible con el principio y las características novedosas dadas a conocer en el presente documento.

REIVINDICACIONES

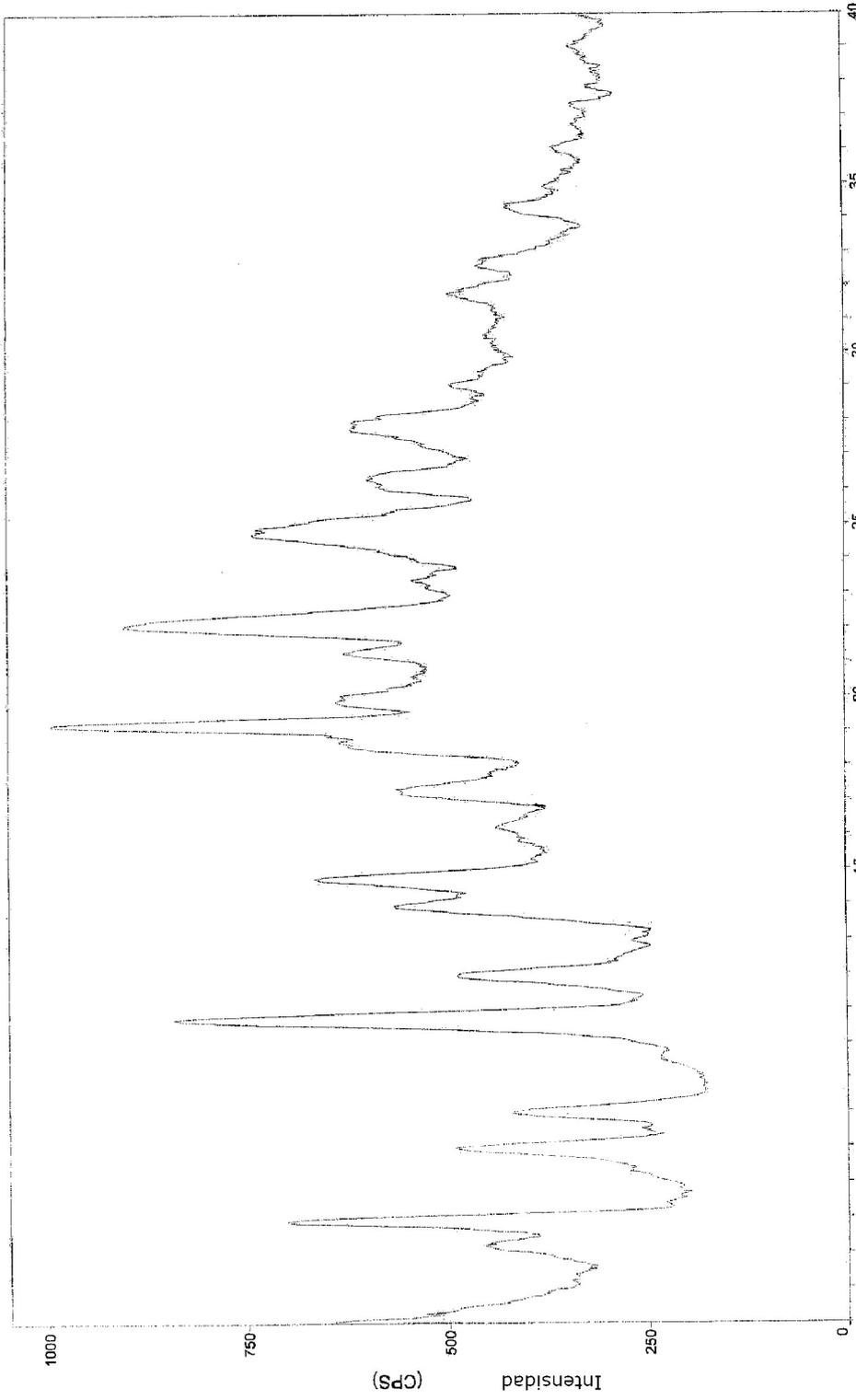
1. Forma cristalina E de ertapenem de sodio de fórmula (I),



en la que dicha forma cristalina E está caracterizada por un espectro de difracción de rayos X tal como se muestra en la figura 1.

2. Método para preparar la forma cristalina E de ertapenem de sodio según la reivindicación 1, caracterizado porque, el método comprende las etapas de:
- proporcionar una disolución acuosa de ertapenem de sodio a una concentración de 40~100 mg/ml;
 - ajustar el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio con un ácido a 5,3~5,6, en una condición de 0~20°C;
 - añadir metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua:metanol:1-propanol es de 1 : 0,5~2:0,25~1,5, después enfriar hasta -10~-5°C y dejar reposar;
 - añadir metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa c), hasta que la razón en volumen de agua: metanol : 1-propanol es de 1 : 0,8~3 : 0,8~3,5, después enfriar hasta -30~-10°C y precipitar cristal, para obtener la forma cristalina E de ertapenem de sodio.
3. Método de preparación según la reivindicación 2, caracterizado porque, la concentración de la disolución acuosa de ertapenem de sodio en la etapa a) es de 50~90 mg/ml.
4. Método de preparación según la reivindicación 2, caracterizado porque, el ácido en la etapa b) es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico y ácido clorhídrico.
5. Método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque, el valor de pH de la disolución acuosa de ertapenem de sodio en la etapa b) se ajusta a 5,4~5,5 con un ácido.
6. Método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque, la temperatura para precipitar cristal en la etapa d) es de -25~-15°C.
7. Método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque, en la etapa c), se añaden metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa b), hasta que la razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol es de 1 : 0,8~1,5 : 0,4~1.
8. Método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque, en la etapa d), se añaden metanol y 1-propanol gota a gota a la disolución obtenida en la etapa c), hasta que la razón en volumen de agua : metanol : 1-propanol es de 1 : 1~2,5:1~3.
9. Método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque, el método comprende además una etapa de añadir cristal de semilla a la disolución obtenida tras añadir gota a gota metanol y 1-propanol en la etapa c).
10. Forma cristalina E de ertapenem de sodio según la reivindicación 1 para uso como medicamento.
11. Composición farmacéutica, caracterizada porque, la composición comprende la forma cristalina E de ertapenem de sodio según la reivindicación 1.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que es un polvo para inyección liofilizado.



20 (°)
Figura 1