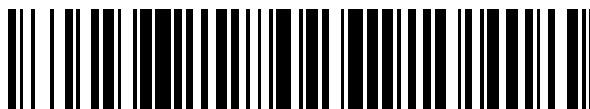


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 458**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2016 PCT/EP2016/068925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2016 E 16748127 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3334734**

54 Título: **Forma C de avibactam sódico**

30 Prioridad:

10.08.2015 EP 15180413

29.09.2015 EP 15187315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.09.2020

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

HOTTER, ANDREAS;

ADAMER, VERENA y

LENGAUER, HANNES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 781 458 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 C de avibactam sódico

Campo de la invención

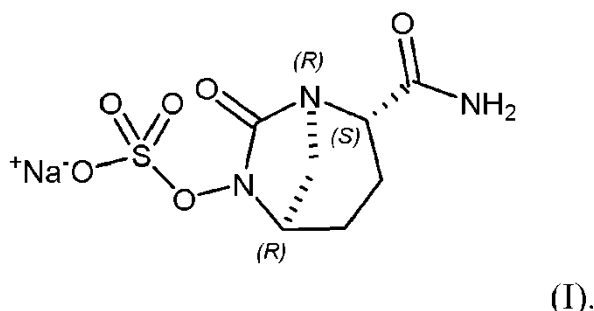
- La presente invención se relaciona con la forma C cristalina de avibactam sódico y a un proceso para su preparación. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma C y uno o más agentes antibacterianos, en donde al menos un agente antibacteriano es un antibiótico betalactámico. La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como medicamento, en particular para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas.

Antecedentes de la invención

- El avibactam sódico pertenece a la clase de inhibidores de betalactamasa no betalactámicos y está destinado a usarse junto con antibióticos betalactámicos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Protege los antibióticos betalactámicos de la degradación por las enzimas betalactamasas y, por lo tanto, mantiene la actividad antibacteriana de los antibióticos betalactámicos.

- El documento WO 02/10172 A1 describe la sal de sodio racémica de trans-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida en forma cristalina y un método para su preparación.

Sin embargo, se encontró que solo un enantiómero está activo, que es la sal de sodio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (nombre internacional no patentado: avibactam sódico) representado por la estructura química (I)



- El documento WO 2011/042560 A1 describe formas A, B, D y E cristalinas de avibactam sódico y menciona una mezcla de al menos una de estas formas con una forma C. Sin embargo, no contiene ninguna divulgación para la preparación de una forma C o dichas mezclas.

- El documento WO 2014/135930 A1 divulga una forma cristalina de avibactam sódico caracterizada por difracción de rayos X en polvo. De acuerdo con la lista de picos proporcionada en la página 6 y el difractograma de rayos X de polvo correspondiente de la figura 1, esta forma cristalina puede asignarse a una mezcla de formas cristalinas de avibactam sódico que comprende al menos la forma B y la forma D del documento WO 2011/042560 A1, mientras que la forma C no está presente.

- La persona experimentada sabe que, debido al estrés por temperatura o bajo condiciones ácidas o básicas, las formas hidratadas a menudo tienden a hidrolizarse. Los hidratos también son propensos a la deshidratación, por ejemplo, pierden fácilmente su agua cuando se someten a condiciones secas y/o temperaturas elevadas. Por ejemplo, el documento WO 2011/042560 A1 menciona que la forma E de dihidrato de avibactam sódico tiende a perder agua y a hidrolizarse durante un almacenamiento prolongado y a una temperatura más alta (página 17, líneas 1 a 2). Se indica además en la solicitud que la forma E es particularmente estable por encima de las humedades relativas de aproximadamente el 70 % (página 15, línea 25), lo que indica que esta forma hidratada solo es estable en presencia de humedad. Además, se descubrió que la forma E se deshidrata a la forma monohidratada A a temperaturas superiores a aproximadamente 60 °C y que la forma A bajo estrés adicional de temperatura se deshidrata a la forma anhidra B. Tales conversiones de formas físicas son críticas ya que el procesamiento y molienda farmacéutica generalmente implica la evolución del calor. Por lo tanto, para fines farmacéuticos, se prefieren las formas anhidras de avibactam sódico sobre los hidratos.

- Además de las propiedades físicas adecuadas, la capacidad de fabricación de una forma sólida determina si es un candidato factible para la preparación de un producto farmacológico. De acuerdo con el documento WO 2011/042560 A1 (página 16, líneas 30 a 31), la forma anhidra D solo se obtuvo como cristales muy pequeños, lo que dificulta y ralentiza la filtración y, por lo tanto, dificulta la preparación de la forma D. Por lo tanto, debido a sus limitaciones con respecto al aislamiento, la forma D no se puede producir a escala industrial. Además, la robustez y la fiabilidad de un proceso de fabricación es un criterio clave para la selección de formas físicas. El documento WO 2011/042560 A1 (página 17, líneas 8 a 14), por ejemplo, menciona que la forma anhidra B es difícil de preparar en ausencia de cristales

iniciadores y solo se obtiene en un intervalo muy estrecho de actividad del agua. La reparación de cristal iniciador divulgada en la solicitud (página 16, líneas 22 a 26) parece no ser sencilla, y mucho menos aplicable industrialmente. Por lo tanto, una producción industrial confiable de la forma anhidra B parece ser muy difícil.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención era la provisión de una forma cristalina, preferiblemente una forma cristalina anhidra de avibactam sódico que es polimórficamente estable, es decir, que no se convierte en ninguna otra forma física de avibactam sódico durante el procesamiento farmacéutico y/o durante el almacenamiento. Un objetivo adicional era la provisión de avibactam sódico en una forma cristalina, preferiblemente en una forma cristalina anhidra que es polimórficamente pura o de manera esencial polimórficamente pura, es decir, está libre o esencialmente libre de cualquier otra forma física de avibactam sódico. Además, es un objetivo proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprenda una forma cristalina, preferiblemente una forma cristalina anhidra de avibactam sódico, en donde la forma cristalina (anhidra) de avibactam sódico sea polimórficamente estable dentro de la composición farmacéutica y bajo diversas condiciones, por ejemplo, en condiciones ambientales de almacenamiento. Además, es un objetivo proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprenda una forma cristalina, preferiblemente una forma cristalina anhidra de avibactam sódico, en donde la forma cristalina (anhidra) de avibactam sódico esté presente en forma polimórficamente pura o en forma esencialmente polimórfica pura.

Finalmente, otro objetivo de la presente invención es la provisión de una forma cristalina, preferiblemente una forma cristalina anhidra de avibactam sódico, que se puede producir de manera confiable a escala industrial en forma polimórfica o esencialmente polimórfica pura y/o estable.

Sumario de la invención

La presente invención se relaciona con la forma C cristalina anhidra de avibactam sódico y a un proceso industrialmente aplicable, confiable y robusto para su preparación. Dicha forma C es polimórficamente estable bajo condiciones ambientales, así como bajo condiciones que se producen en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida, por ejemplo, un polvo para inyección. Además, la forma C como se define aquí es desde una perspectiva de forma física estable tras el almacenamiento dentro de una composición farmacéutica sólida, por ejemplo, un polvo para inyección, sobre la vida útil. Por lo tanto, la forma C de la presente invención no se convierte en ninguna otra forma física de avibactam sódico durante la formulación y almacenamiento de una composición farmacéutica. La presente invención también se relaciona con la forma C cristalina de avibactam sódico, que es polimórficamente puro o de manera esencial polimórficamente puro, es decir, que está libre o esencialmente libre de cualquier otra forma física, en particular libre o esencialmente libre de las formas A, B, D y E de avibactam sódico como se describe en el documento WO 2011/042560 A1 y a un proceso para preparar el mismo.

Sorprendentemente, se encontró que la forma C de avibactam sódico de la presente invención es físicamente estable frente a la humedad y altamente estable frente al estrés por temperatura, lo que lo califica para ser utilizado para la preparación de productos farmacéuticos.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma C de avibactam sódico como se divulga aquí, preferiblemente una cantidad efectiva y/o predeterminada de la forma C de avibactam sódico como se divulga aquí.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende avibactam sódico, en donde dicho avibactam sódico está presente como avibactam sódico en forma C como se divulga aquí, en donde dicha composición farmacéutica no contiene o está esencialmente libre de cualquier otra forma física, por ejemplo, libre o esencialmente libre de las formas A, B, D y E de avibactam sódico como se describe en el documento WO 2011/042560 A1. Preferiblemente, la composición farmacéutica está libre o esencialmente libre de la forma A de avibactam sódico.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

(i) el avibactam sódico de forma C como se divulga aquí, preferiblemente una cantidad efectiva y/o predeterminada de avibactam sódico de forma C como se divulga aquí, o

(ii) el avibactam sódico, preferiblemente una cantidad efectiva y/o predeterminada de avibactam sódico, en donde dicho avibactam sódico está presente como avibactam sódico de forma C como se divulga aquí,

y opcionalmente uno o más agentes antibacterianos, en donde preferiblemente al menos un agente antibacteriano es un antibiótico betalactámico.

La invención se relaciona además con un proceso para la preparación de avibactam sódico de forma C como se define aquí, el proceso comprende una cristalización mediante la adición de un disolvente que contiene 2-butanol y/o isobutanol en una solución acuosa de avibactam sódico, seguido de una eliminación al menos parcial del agua, preferiblemente por medio de destilación azeotrópica.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica o medicamento que comprende la forma C de avibactam sódico como se define aquí para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos o animales.

Debido a su estabilidad de forma física, la forma C de avibactam sódico de la presente invención se puede usar en la preparación de mezclas que comprenden avibactam sódico de forma C y al menos una otra forma física de avibactam sódico seleccionado de una o más formas cristalinas anhidras, por ejemplo, forma cristalina D y/o forma cristalina B, y/o una o más formas hidratadas, por ejemplo, forma cristalina A y/o forma cristalina E, y/o avibactam sódico amorfo.

Por lo tanto, la presente invención también contempla una preparación de avibactam sódico y una composición farmacéutica que la comprende, en donde la preparación de avibactam sódico es una mezcla de una cantidad predeterminada de forma polimórfica C como se describe aquí y al menos otra forma física de avibactam sódico seleccionado de grupo que consiste de formas cristalinas anhidras, por ejemplo, forma cristalina D y forma cristalina B, formas cristalinas hidratadas, por ejemplo, forma cristalina A y forma cristalina E, y avibactam sódico amorfo, y su uso en un método para tratar infecciones bacterianas en humanos o animales.

Definiciones

Como se usa aquí, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en el intervalo de 15 a 35 °C, preferiblemente de 20 a 30 °C.

Como se usa aquí, el término "amorfo" se usa para material no cristalino que carece de orden intermolecular de largo alcance.

El término "reflexión" con respecto a la difracción de rayos X en polvo tal como se usa aquí, significa picos en un difractograma de rayos X, que son causados en ciertos ángulos de difracción (ángulos de Bragg) por interferencia constructiva de rayos X dispersos por planos paralelos de átomos en material sólido, que se distribuyen en un patrón ordenado y repetitivo en un orden posicional de largo alcance. Tal material sólido se clasifica como material cristalino, mientras que el material amorfo se define como material sólido que carece de un orden de largo alcance y solo muestra un orden de corto alcance (también ver la explicación anterior), lo que resulta en una amplia dispersión. Según la literatura, el orden de largo alcance por ejemplo, se extiende sobre aproximadamente 10^3 a 10^{20} átomos, mientras que el orden de corto alcance está sobre unos pocos átomos solamente (ver "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, página 3).

El término "esencialmente el mismo" con referencia a PXRD significa que las variabilidades en las posiciones pico y las intensidades relativas de los picos deben tenerse en cuenta. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0.2^\circ$ 2-Theta. Por lo tanto, un pico de difracción que generalmente aparece a 6.5° 2-Theta, por ejemplo, puede aparecer entre 6.3° y 6.7° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones estándar. Además, una persona experimentada en la técnica apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán la variabilidad entre aparatos, así como la variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, preparación de muestras y otros factores conocidos por las personas experimentadas en la técnica y deben tomarse solamente como medidas cualitativas.

El término "forma A", como se usa aquí, se refiere al monohidrato cristalino de avibactam sódico divulgado en el documento WO 2011/042560 A1 que se caracteriza por tener un PXRD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(16.4 \pm 0.2)^\circ$, $(17.1 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Como se usa aquí, los términos "esencialmente puro" o "sustancialmente puro" o "de manera sustancial polimórficamente puro" con referencia a la forma C cristalina de avibactam sódico significa que, en esta realización específica, la forma C incluye menos de aproximadamente 20 %, preferiblemente menos de aproximadamente 10 %, más preferiblemente menos de aproximadamente 5 %, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 3 % y lo más preferible menos de aproximadamente 1 % en peso de cualquier otra forma física de avibactam sódico.

El término "forma física" como se usa aquí se refiere a cualquier fase cristalina y amorfa de avibactam sódico.

Una "cantidad predeterminada" de avibactam sódico de forma C como se usa aquí se refiere a la cantidad de avibactam sódico de forma C que está presente en una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica, al momento de preparar dicha composición.

El término "cantidad efectiva" de avibactam sódico de forma C como se usa aquí significa una cantidad de avibactam sódico de forma C que es suficiente para proteger los antibióticos betalactámicos de la degradación por las enzimas betalactamasas y, por lo tanto, es capaz de mantener la actividad antibacteriana de antibióticos betalactámicos.

El término "aproximadamente" tal como se usa aquí significa dentro del 5 %, más típicamente dentro del 1 % y más típicamente dentro del 0.5 % del valor o intervalo indicado.

Como se usa aquí, el término "licor madre" se refiere a la solución que queda después de la cristalización de un sólido.

El término "tratar infecciones bacterianas" como se usa aquí incluye la cura, prevención y/o mejora de afecciones causadas directa o indirectamente por bacterias, en particular bacterias productoras de beta-lactamasa.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Difractograma representativo de rayos X en polvo de la forma C de avibactam sódico preparado de acuerdo con el ejemplo 1 aquí

5 Figura 2: Espectro infrarrojo transformado de Fourier representativo de la forma C de avibactam sódico preparado de acuerdo con el ejemplo 1 aquí

Figura 3: Curva calorimétrica de barrido diferencial representativa de la forma C de avibactam sódico preparada de acuerdo con el ejemplo 1 aquí

Figura 4: Curva de análisis termogravimétrico representativa de la forma C de avibactam sódico preparada de acuerdo con el ejemplo 1 aquí

10 Descripción detallada de la invención

La invención se describe a continuación con más detalle mediante realizaciones, sin limitarse a ellas.

Un tema de la presente invención es una forma C cristalina de avibactam sódico.

15 La forma C puede caracterizarse por métodos analíticos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos. Dichos métodos comprenden, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (PXRD), espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y sorción de humedad gravimétrica (GMS). La Forma C se puede caracterizar por uno de los métodos mencionados anteriormente o combinando dos o más de ellos. En particular, la forma C puede caracterizarse por una de las siguientes realizaciones o combinando dos o más de las siguientes realizaciones.

20 La forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por tener un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflejos en ángulos 2-Theta de $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$ y $(19.3 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Alternativamente, la forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por tener un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

25 Alternativa o adicionalmente, la forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por tener un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a temperatura ambiente con una celda de diamante ATR.

30 Alternativa o adicionalmente, la forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por tener una curva calorimétrica de barrido diferencial que muestra un único pico exotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 25 a 250 °C a una tasa de calentamiento de 10 K/min.

Alternativa o adicionalmente, la forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por mostrar una pérdida de peso de aproximadamente 0.5 % o menos en función del peso de la forma C cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 a 200 °C y una tasa de calentamiento de aproximadamente 10 K/min.

35 Como se puede ver en el análisis térmico, la forma C cristalina de avibactam es altamente estable frente al estrés por temperatura. Por ejemplo, la curva de calorimetría diferencial de barrido no muestra eventos térmicos hasta que la descomposición comienza a una temperatura de aproximadamente 227 °C y la curva TGA muestra solo una pérdida de peso de aproximadamente 0.5 % hasta una temperatura de aproximadamente 200 °C.

40 Alternativa o adicionalmente, la forma C cristalina de avibactam sódico se caracteriza por mostrar un cambio de peso de no más de 0.5 %, con base en el peso de la forma C cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el intervalo de la forma 0 a 60 % y una temperatura de $(25.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$.

45 De acuerdo con la sorción gravimétrica de humedad, la forma C de avibactam sódico, cuando está presente en forma polimórfica sustancialmente pura, es estable cuando se somete a atmósferas que tienen una humedad relativa de hasta 60 %. Solo por encima de este valor crítico, la forma C comienza a transformarse en la forma hidratada A. Por lo tanto, en una realización preferida, la presente invención se relaciona con la forma C cristalina de avibactam sódico en forma sustancialmente pura, es decir, en una forma libre o sustancialmente libre de cualquier otra forma física de avibactam sódico, por ejemplo, libre o sustancialmente libre de formas físicas A, B, D y/o E como se describe en el documento WO 2011/042560 A1, en particular libre de la forma A del documento WO 2011/042560 A1.

50 En particular, la invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico que incluye menos de aproximadamente 20 %, preferiblemente menos de aproximadamente 10 %, más preferiblemente menos de aproximadamente 5 %, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 3 % y lo más preferible menos de aproximadamente 1 % en peso de cualquier otra forma física de avibactam sódico.

Preferiblemente, la presente invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico que incluye menos de aproximadamente 20 %, preferiblemente menos de aproximadamente 10 %, más preferiblemente menos de aproximadamente 5 %, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 3 % y lo más preferible menos de aproximadamente 1 % en peso de forma cristalina A de avibactam sódico.

- 5 Más preferiblemente, la presente invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico que tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$, $(19.3 \pm 0.2)^\circ$ y sin reflejos en ángulos 2-Theta de aproximadamente $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ y/o $(17.1 \pm 0.2)^\circ$, cuando es medido a temperatura ambiente con radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 10 Más preferiblemente, la presente invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico que tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$, $(19.3 \pm 0.2)^\circ$ y sin reflejos en ángulos 2-Theta en el intervalo de $(6.9 \pm 0.2)^\circ$ a $(12.6 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 15 Alternativamente, la presente invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico caracterizada por tener un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a temperatura ambiente con una radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Alternativa o adicionalmente, la invención se relaciona con una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico caracterizada por tener un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y que no comprende pico en números de onda en el intervalo de desde $(3500 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ a $(4000 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, que preferiblemente no comprende picos en números de onda en el intervalo de $(3463 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ a $(4000 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a temperatura ambiente con una celda de diamante ATR.

25 Alternativa o adicionalmente, la invención se relaciona con una forma C sustancialmente pura de avibactam sódico caracterizada por tener una curva calorimétrica de barrido diferencial que muestra un pico exotérmico único con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 25 a 250 °C a una rata de calentamiento de 10 K/min.

30 Alternativa o adicionalmente, la invención se relaciona con una forma C sustancialmente pura de avibactam sódico caracterizada por mostrar una pérdida de peso de aproximadamente 0.5 % o menos, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 200 °C y una rata de calentamiento de aproximadamente 10 K/min.

35 Alternativa o adicionalmente, la invención se relaciona con una forma C sustancialmente pura de avibactam sódico caracterizada por mostrar un cambio de peso de no más de 0.5 %, con base en el peso de la forma C cristalina, cuando se mide a una humedad relativa en el intervalo de desde 0 a 60 % y una temperatura de $(25.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$.

De acuerdo con el documento WO 2011/042560 A1, la mezcla de la forma C mencionada en la misma se convierte en la forma monohidratada A, a una humedad relativa tan baja como 5 % (página 15, líneas 26 a 27).

Los inventores de la presente invención investigaron la estabilidad física de la forma C cristalina de la presente invención estresándola a temperatura ambiente y diversas humedades relativas (véase también el ejemplo 3 aquí).
40 Se descubrió sorprendentemente que la forma C cristalina, en contraste con la enseñanza del documento WO 2011/042560 A1, en particular cuando está presente como material polimórficamente puro, no se transforma en ninguna otra forma física de avibactam sódico, cuando se estresa a humedades relativas de aproximadamente 55 % o por debajo. Por ejemplo, el material de la forma C permanece estable después de estresarlo a temperatura ambiente y 55 % de humedad relativa durante 9 días y a temperatura ambiente y 45 % de humedad relativa durante 277 días y,
45 por lo tanto, muestra una estabilidad similar a la forma B. Este comportamiento se confirmó con un experimento de sorción de humedad gravimétrico realizado con la forma C de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con la sorción gravimétrica de humedad, la forma C no muestra interacción significativa con el vapor de agua hasta una humedad relativa de aproximadamente el 60 %. Por encima de este valor crítico, la forma C comienza a absorber agua, lo que acompaña a una transformación a la forma monohidratada A. Por lo tanto, la forma C muestra una
50 estabilidad frente a la humedad similar a la forma B, lo cual es absolutamente sorprendente en vista de la enseñanza proporcionada en el documento WO 2011/042560 A1.

Por lo tanto, adicional o alternativamente a las definiciones anteriores, la forma C de la presente invención se caracteriza por tener una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 55 % o menos, preferiblemente de aproximadamente 50 % o menos, preferiblemente de aproximadamente 40 % o menos, más preferiblemente de aproximadamente 30 % o menos, incluso más preferiblemente de aproximadamente 20 % o menos y lo más preferible de aproximadamente 10 % o menos, por ejemplo, de aproximadamente 5 % o menos, cuando se mide a aproximadamente temperatura ambiente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una contención cerrada que comprende la forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí, caracterizada por tener una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 55 % o menos, preferiblemente de aproximadamente 50 % o menos, preferiblemente de aproximadamente 40 % o menos, más preferible de aproximadamente 30 % o menos, incluso más preferible de aproximadamente 20 % o menos y lo más preferible de aproximadamente 10 % o menos, por ejemplo de aproximadamente 5 % o menos, cuando se mide a aproximadamente temperatura ambiente.

La humedad relativa de equilibrio de la contención puede ajustarse purgando la contención con un gas seco antes del llenado o agregando un agente de secado. Preferiblemente, la contención se purga con nitrógeno antes de la forma C de avibactam sódico y opcionalmente se llena la contención con un agente antibacteriano tal como un antibiótico betalactámico. Después de purgar y llenar, la contención se cierra, preferiblemente herméticamente cerrada.

El documento WO 2011/042560 A1 menciona solo una mezcla de la forma C con otras formas, como la forma A, en una proporción indefinida (página 3, líneas 6 a 7 y página 12, líneas 3 a 7). En contraste con esto, los inventores de la presente invención han encontrado una manera de obtener de forma confiable la forma C, y en particular de obtener la forma C en forma polimórfica sustancialmente pura.

Por lo tanto, un tema adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de la forma C cristalina de avibactam sódico, preferiblemente de la forma sustancialmente pura C de avibactam sódico, que comprende:

- (i) proporcionar una solución que comprende avibactam sódico y agua;
- (ii) mezclar la solución obtenida en (i) con un disolvente que contiene 2-butanol y/o isobutanol;
- (iii) eliminar al menos parcialmente agua de la mezcla obtenida en (ii);
- (iv) opcionalmente iniciar la mezcla obtenida en (iii) con cristales en forma C, preferiblemente cristales en forma C sustancialmente puros de avibactam sódico;
- (v) opcionalmente separar al menos una parte de los cristales obtenidos en (iii) o (iv) del licor madre;
- (vi) opcionalmente lavar los cristales aislados obtenidos en (v);
- (vii) opcionalmente secar los cristales obtenidos en una cualquiera de las etapas (iii) a (vi).

En una primera etapa, se prepara una solución acuosa de avibactam sódico. Se puede aplicar cualquier forma física de avibactam sódico, por ejemplo, avibactam sódico cristalino, avibactam sódico amorfo o mezclas de los mismos. Las formas cristalinas adecuadas, que pueden usarse son, por ejemplo, las formas A, B, D y E del documento WO 2011/042560 A1 o mezclas de las mismas. Estas formas cristalinas pueden prepararse de acuerdo con las enseñanzas del documento WO 2011/042560 A1.

Se disuelve avibactam sódico en un disolvente que comprende agua, preferiblemente en agua a una concentración en el intervalo de aproximadamente 20 a 150 g/L, preferiblemente de aproximadamente 40 a 120 g/L y lo más preferible de aproximadamente 60 a 100 g/L. La solución obtenida puede filtrarse opcionalmente para eliminar cualquier partícula no disuelta. Preferiblemente, la solución se prepara a temperatura ambiente.

Posteriormente, la solución acuosa obtenida se mezcla con un disolvente orgánico que comprende 2-butanol, isobutanol o mezclas de los mismos, preferiblemente la solución acuosa se mezcla con 2-butanol, lo más preferiblemente con isobutanol. La proporción agua/disolvente orgánico de la mezcla bifásica está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 1:0.5 a 3, más preferiblemente de desde aproximadamente 1:1 a 2.

Subsecuentemente, el agua se elimina al menos parcialmente, preferiblemente se elimina el agua y lo más preferiblemente el agua se elimina completamente calentando la mezcla bifásica a aproximadamente la temperatura de reflujo bajo agitación. Lo más preferiblemente, el agua se elimina por destilación azeotrópica.

Se pueden agregar cristales iniciadores de forma C para promover la cristalización. El iniciador puede emplearse para controlar el crecimiento de la forma C o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino.

Los cristales de forma C obtenidos se pueden recolectar opcionalmente por cualquier método convencional tal como filtración o centrifugación, lo más preferiblemente por filtración.

Opcionalmente, los cristales aislados obtenidos en (v) pueden lavarse con un disolvente. Preferiblemente, el disolvente comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua. Lo más preferiblemente, el disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de 2-butanol, isobutanol o mezclas de los mismos.

Finalmente, los cristales de la forma C pueden secarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 100 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 80 °C o menos, más preferiblemente de aproximadamente 60 °C o menos y lo más preferiblemente los cristales se secan a una temperatura de aproximadamente 40 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente a temperatura ambiente. El secado puede realizarse durante un período en el intervalo de desde aproximadamente 1 a 72 horas, preferiblemente de desde aproximadamente 2 a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de aproximadamente 6 a 18 horas. El secado se puede realizar a presión ambiental y/o bajo vacío preferiblemente a aproximadamente 100 mbar o menos, más preferiblemente a aproximadamente 50 mbar o menos y lo más preferiblemente a aproximadamente 30 mbar o menos, por ejemplo, a aproximadamente 20 mbar o menos.

El proceso descrito anteriormente produce confiablemente la forma C en forma polimórficamente pura porque la forma C se obtiene selectivamente a partir de 2-butanol y/o isobutanol. La robustez de este proceso es ventajosa en comparación con el proceso para la producción de la forma B divulgado en el documento WO 2011/042560 A1.

5 Sorprendentemente, se encontró que la forma C de la presente invención, en particular la forma C obtenida u obtenible por los procesos descritos anteriormente, era físicamente estable frente a la humedad y el estrés por temperatura, lo que califica para ser utilizada para la preparación de composiciones farmacéuticas.

10 Por lo tanto, un tema adicional de la presente invención es el uso de la forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí para la preparación de una composición farmacéutica. Preferiblemente, la presente invención se relaciona con el uso de una forma C cristalina sustancialmente pura de avibactam sódico para la preparación de una composición farmacéutica.

15 De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica de la invención se puede preparar mediante un proceso que comprende mezclar la forma C de avibactam sódico como se define aquí y opcionalmente otros ingredientes activos que incluyen otras formas polimórficas que la forma C de avibactam sódico y/u otras sales o solvatos de avibactam, opcionalmente junto con excipientes. En el caso de una forma de dosificación sólida como, por ejemplo, un comprimido, la mezcla puede procesarse adicionalmente, por ejemplo, presionándola para formar la forma de dosificación sólida. Debido a la estabilidad física de la forma C de la invención, todas las etapas del proceso pueden realizarse en condiciones ambientales.

20 Un tema adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí, preferiblemente una cantidad efectiva y/o predeterminada de la forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí. Preferiblemente, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una forma C cristalina polimórficamente pura o de manera sustancial polimórficamente pura de avibactam sódico, más preferiblemente una cantidad efectiva y/o predeterminada de forma C cristalina polimórficamente pura o de manera sustancial polimórficamente pura de avibactam sódico. En particular, se prefiere que la composición farmacéutica contenga una cantidad eficaz de avibactam sódico, en donde dicho avibactam sódico está presente como avibactam sódico en forma C y la composición farmacéutica está libre o sustancialmente libre de cualquier otra forma física de avibactam sódico.

30 La presente invención se relaciona además con una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende una mezcla de dos o más formas físicas de avibactam sódico, en donde la mezcla consiste en una cantidad predeterminada de avibactam sódico en forma C tal como se define aquí y al menos otra forma física de avibactam sódico, preferiblemente al menos otra forma cristalina anhidra, por ejemplo, forma cristalina D y/o forma cristalina B, y/o una o más formas cristalinas hidratadas, por ejemplo, forma cristalina A y/o forma cristalina D, y/o avibactam sódico en forma amorfa. Por ejemplo, la invención contempla composiciones, preferiblemente composiciones farmacéuticas, que comprenden una mezcla de avibactam sódico de forma C y al menos una otra forma física de avibactam sódico, preferiblemente al menos otra forma anhidra de avibactam sódico, en una proporción molar que varía de aproximadamente 99:1 a 50:50, preferiblemente 99:1 a 65:35. La otra forma anhidra es, por ejemplo, la forma cristalina D o la forma cristalina B.

Además de la forma C de avibactam sódico, la composición farmacéutica de la invención puede contener otras sales y/o solvatos de avibactam farmacéuticamente aceptables que el avibactam sódico.

40 Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención contiene avibactam sódico como un ingrediente activo en una cantidad efectiva, en donde al menos 50 % (p/p), preferiblemente al menos 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99.5, 99.8, 99.9 % (p/p) del avibactam sódico está presente como forma polimórfica C. Se prefiere particularmente que la composición esté libre o al menos esencialmente libre de cualquier otra forma física de avibactam sódico, por ejemplo, libre o esencialmente libre de material de avibactam sódico de cualquier otra libre o esencialmente libre de formas hidratadas de avibactam sódico como las formas A y E como se describe en el documento WO2011/042560 A1, y/o libre o esencialmente libre de otras formas anhidras de avibactam sódico como las formas B y D como se describe en el documento WO2011/042560 A1.

50 En un aspecto preferido, la composición farmacéutica de la invención contiene además uno o más agentes antibacterianos. Preferiblemente, al menos un agente antibacteriano es un antibiótico betalactámico incluyendo penams, penems, cefems, carbacefemos, oxacefemos, cefamicinas, penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, apalcilina, hetacilina, bacampicilina, carbenicilina, sulbenicilina, ticarcilina, piperacilina, mecilinam, pivmecilinam, meticilina, ciclacilina, talampicilina, aspoxicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, pivampicilina, cefalosporinas tales como cefalotina, cefalorodina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicid, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftarolina, ceftarolina fosamil, ceftriaxona, cefpiramida, cefbuperazona, cefozopran, cefepima, cefoselis, cefluprenam, cefuzonam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuten, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil, cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbef, latamoxef, carbapenems como imipenem, meropenem, biapenem, panipenem y monobactams como aztreonam y carumonam, así como sales de estos. Lo más preferiblemente, el antibiótico betalactámico se selecciona de ceftazidima y/o ceftarolina fosamil.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición de la invención puede usarse ventajosamente en un método de tratamiento de infecciones bacterianas en humanos o animales que padecen infecciones bacterianas, en particular infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasa.

La invención también se relaciona con la forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí o a una composición farmacéutica o medicamento que comprende dicha forma de avibactam sódico C para uso como medicamento, en particular en el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos o animales.

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí, preferiblemente en forma esencialmente pura, y uno o más agentes antibacterianos en una proporción en peso de aproximadamente 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6.

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se proporciona en una contención, por ejemplo, en un recipiente o un vial, para ser reconstituido y diluido. En una realización específica, una contención individual puede comprender aproximadamente 0.5-5.0 g, de manera preferible aproximadamente 1.0-3.0 g, más preferible aproximadamente 2.0 g de un agente antibacteriano, por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina fosamil o aztreonam, y aproximadamente 0.1-1.3 g, preferiblemente aproximadamente 0.2-1.0 g, más preferiblemente aproximadamente 0.5 g de una forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí. En una realización especialmente preferida, una contención individual comprende aproximadamente 2.0 g de un agente antibacteriano, por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina fosamil o aztreonam, y aproximadamente 0.5 g de una forma C cristalina de avibactam sódico como se define aquí.

Los aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención se resumen en los siguientes puntos:

1) Forma C cristalina de avibactam sódico caracterizada por tener un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflejos en ángulos 2-Theta de $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$ y $(19.3 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

2) Forma C cristalina de avibactam sódico caracterizada por tener un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tienen una longitud de onda de 0.15419 nm.

3) La forma C cristalina de acuerdo con el punto 1 o 2 caracterizada por tener un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una celda de diamante ATR.

4) La forma C cristalina de acuerdo con una cualquiera de los puntos anteriores caracterizada por tener una curva calorimétrica de barrido diferencial que muestra un único pico exotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 25 a 250 °C a una tasa de calentamiento de 10 K/min.

5) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores caracterizada por mostrar una pérdida de peso de aproximadamente 0.5 % o menos con base en el peso de la forma C cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a 200 °C y una tasa de calentamiento de aproximadamente 10 K/min.

6) La forma C cristalina de acuerdo con el punto 1 que tiene menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 3 % o menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física de avibactam sódico.

7) La forma C cristalina de acuerdo con el punto 6, en donde la otra forma física es la forma cristalina A, en donde la forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ y $(17.1 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

8) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7 que no comprende reflexión en ángulos 2-Theta de $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ y/o $(17.1 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

9) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 8 que no comprende reflexión en ángulos 2-Theta en el intervalo de $(6.9 \pm 0.2)^\circ$ a $(12.6 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

- 10) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 6 a 9 caracterizada por tener un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 5 11) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 10 caracterizada por tener un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y que no comprende pico en números de onda en el intervalo de $(3500 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ a $(4000 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una celda de diamante ATR.
- 10 12) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 10 caracterizada por tener un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y que no comprende pico en números de onda en el intervalo de $(3463 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ a $(4000 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una celda de diamante ATR.
- 15 13) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 6 a 12 caracterizada por tener una curva calorimétrica de barrido diferencial que muestra un pico exotérmico individual con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 25 a 250 °C a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 20 14) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 6 a 13 caracterizada por mostrar una pérdida de peso de aproximadamente 0.5 % o menos, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 200 °C y una tasa de calentamiento de aproximadamente 10 K/min.
- 15) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 55 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 16) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los elementos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 50 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 25 17) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 40 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 18) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 30 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 30 19) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 20 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 20) La forma C cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores que tiene una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 5 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 21) Un proceso para la preparación de la forma C cristalina como se define en uno cualquiera de los puntos anteriores que comprende:
- 35 (i) proporcionar una solución que comprende avibactam sódico y agua;
(ii) mezclar la solución obtenida en (i) con un disolvente que contiene 2-butanol y/o isobutanol;
(iii) eliminar al menos parcialmente el agua de la mezcla obtenida en (ii).
- 40 22) El proceso de acuerdo con el punto 21, en donde la concentración de la solución en la etapa (i) está en el intervalo de 20 a 150 g/L.
- 23) El proceso de acuerdo con el punto 21, en donde la concentración de la solución en la etapa (i) está en el intervalo de 40 a 120 g/L.
- 45 24) El proceso de acuerdo con el punto 21, en donde la concentración de la solución en la etapa (i) está en el intervalo de 60 a 100 g/L.
- 25) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 24, en donde la solución en la etapa (i) se filtra.
- 26) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 25, en donde la solución en la etapa (i) se prepara a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 50 27) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 26, en donde en la etapa (ii) la solución obtenida en la etapa (i) se mezcla con 2-butanol, isobutanol o mezclas de los mismos.
- 28) El proceso de acuerdo con el punto 27, en donde en la etapa (ii) la solución obtenida en la etapa (i) se mezcla con 2-butanol.

- 29) El proceso de acuerdo con el punto 27, en donde en la etapa (ii) la solución obtenida en la etapa (i) se mezcla con isobutanol.
- 30) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 29, en donde la proporción agua/disolvente orgánico está en el intervalo de 1:0.5 a 3.
- 5 31) El proceso de acuerdo con el punto 30, en donde la proporción agua/disolvente orgánico está en el intervalo de 1:1 a 2.
- 32) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 31, en donde en la etapa (iii) se elimina el agua de la mezcla obtenida en la etapa (ii).
- 10 33) El proceso de acuerdo con el punto 32, en donde en la etapa (iii) el agua se elimina completamente de la mezcla obtenida en la etapa (ii).
- 34) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 33, en donde el agua se elimina parcialmente, se elimina o se elimina completamente calentando la mezcla bifásica obtenida en la etapa (ii) a la temperatura de reflujo bajo agitación.
- 15 35) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 33, en donde el agua se elimina parcialmente, se elimina o se elimina completamente por destilación azeotrópica.
- 36) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 35 que comprende además la etapa (iv) sembrar la mezcla obtenida en la etapa (iii) con cristales de forma C de avibactam sódico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20.
- 20 37) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 36 que comprende además la etapa (v) que separa al menos una parte de los cristales obtenidos en la etapa (iii) o (iv) del licor madre.
- 38) El proceso de acuerdo con el punto 37, en donde los cristales se recolectan por filtración o centrifugación.
- 39) El proceso de acuerdo con el punto 38, en donde los cristales se recolectan por filtración.
- 40) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 37 a 39 que comprende además la etapa (vi) lavar los cristales aislados con un disolvente.
- 25 41) El proceso de acuerdo con el punto 40, en donde el disolvente comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua.
- 42) El proceso de acuerdo con el punto 41, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua es 2-butanol.
- 43) El proceso de acuerdo con el punto 41, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua es isobutanol.
- 30 44) El proceso de acuerdo con el punto 41, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua es una mezcla de 2-butanol e isobutanol.
- 45) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 21 a 44 que comprende además la etapa (vii) secar los cristales.
- 46) El proceso de acuerdo con el punto 45, en donde los cristales se secan a una temperatura de 100 °C o menos.
- 47) El proceso de acuerdo con el punto 45, en donde los cristales se secan a una temperatura de 80 °C o menos.
- 35 48) El proceso de acuerdo con el punto 45, en donde los cristales se secan a una temperatura de 60 °C o menos.
- 49) El proceso de acuerdo con el punto 45, en donde los cristales se secan a una temperatura de 40 °C o menos.
- 50) El proceso de acuerdo con el punto 45, en donde los cristales se secan a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
- 40 51) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 50, en donde el secado se realiza durante un período en el intervalo de 1 a 72 horas.
- 52) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 50, en donde el secado se realiza durante un período en el intervalo de 2 a 48 horas.
- 53) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 50, en donde el secado se realiza durante un período en el intervalo de 4 a 24 horas.

- 54) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 50, en donde el secado se realiza durante un período en el intervalo de 6 a 18 horas.
- 55) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 54, en donde el secado se realiza a presión ambiental.
- 56) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 54, en donde el secado se realiza bajo vacío a 100 mbar o menos.
- 57) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 54, en donde el secado se realiza bajo vacío a 50 mbar o menos.
- 58) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 45 a 54, en donde el secado se realiza bajo vacío a 30 mbar o menos.
- 59) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 45 a 54, en donde el secado se realiza bajo vacío a 20 mbar o menos.
- 60) Uso de la forma C cristalina como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 20 para la preparación de una composición farmacéutica.
- 61) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva y/o predeterminada de forma C cristalina como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y opcionalmente uno o más agentes antibacterianos.
- 62) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de avibactam sódico y opcionalmente otras sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de avibactam, en donde avibactam sódico está presente en forma C cristalina como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 20, y de manera adicional opcionalmente uno o más agentes antibacterianos.
- 63) Una composición farmacéutica que comprende avibactam sódico, en donde avibactam sódico está presente como una mezcla de dos o más formas físicas de avibactam sódico, en donde la mezcla consiste en una cantidad predeterminada de avibactam sódico de forma C como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y al menos otra forma física de avibactam sódico, y opcionalmente uno o más agentes antibacterianos.
- 64) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 63, en donde al menos otra forma física de avibactam sódico es una forma cristalina anhidra y/o una forma amorfa.
- 65) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 63 o 64, en donde la proporción molar de la cantidad predeterminada de avibactam sódico forma C y al menos otra forma física de avibactam sódico en la mezcla está entre 99:1 y 50:50.
- 66) La composición farmacéutica de acuerdo con los puntos 61 a 65, en donde el uno o más agentes antibacterianos se seleccionan de ceftazidima y/o ceftarolina fosamil.
- 67) La composición farmacéutica de acuerdo con los puntos 61 a 66 que además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 68) La composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 61 a 67 para uso como medicamento.
- 69) La composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 61 a 68 para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos para la divulgación y no limitarán el alcance de la invención.

Ejemplos

La difracción de rayos X en polvo (PXRD) se realizó con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel de estado sólido. Los difractogramas se registraron a un voltaje de tubo de 45 kV y una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un paso de progresión de 0.013 ° 2-Theta con 40 s por etapa (255 canales) en el intervalo angular de 2 ° a 40 ° 2-Theta en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de ± 0.2 ° 2-Theta. Por lo tanto, el pico de difracción de la forma C sustancialmente pura que aparece, por ejemplo, a 6.5 ° 2-Theta puede aparecer entre 6.3 y 6.7 ° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones estándar.

La espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) se realizó con una celda MKII Golden Gate™ diamante de reflexión individual ATR (reflexión total atenuada) con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FTIR con resolución de 4 cm⁻¹ en condiciones ambientales. Para registrar un espectro, se aplicó una punta de espátula de la muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. Luego, la muestra se presionó sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Se utilizó un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de

los valores de número de onda está en el intervalo de aproximadamente $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, el pico infrarrojo de la forma C sustancialmente pura que aparece a 3459 cm^{-1} puede aparecer entre 3457 y 1761 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros infrarrojos bajo condiciones estándar.

5 DSC se realizó en un instrumento Mettler Polymer DSC R. La muestra se calentó en un recipiente de aluminio de 40 microL con tapa de aluminio perforada de 25 a 250 °C a una rata de 10 K/min. Se usó nitrógeno (rata de purga 50 ml/min) como gas de purga.

10 TGA se realizó en un instrumento Mettler TGA/DSC 1. La muestra se calentó en un recipiente de aluminio de 100 microL cerrado con una tapa de aluminio. La tapa fue perforada automáticamente al comienzo de la medición. La muestra se calentó de 25 a 200 °C a una rata de 10 K/min. Se usó nitrógeno (rata de purga 50 ml/min) como gas de purga.

15 Las isotermas de sorción de humedad se registraron con un analizador de sorción de humedad SPSx-1 μ (ProUmid, Ulm). El ciclo de medición se inició a una humedad relativa ambiental (RH) del 30 % y primero disminuyó al 3 % de RH y luego al 0 % de RH. Posteriormente, la RH se aumentó de 0 % a 80 % en un ciclo de sorción y disminuyó a 0 % en un ciclo de desorción en etapas de 5 % y finalmente aumentó a 30 % de RH en una etapa. El tiempo por etapa se estableció a un mínimo de 2 horas y a un máximo de 6 horas. Si se alcanzó una condición de equilibrio con una masa constante de ± 0.01 % dentro de 1 hora antes del tiempo máximo para todas las muestras examinadas, la etapa de humedad secuencial se aplicará antes del tiempo máximo de 6 horas. Si no se alcanzaba el equilibrio, se aplicaba la etapa de humedad consecutiva después del tiempo máximo de 6 horas. La temperatura fue de 25 ± 0.1 °C.

Ejemplo 1: forma C cristalina de avibactam sódico

20 Se disolvió avibactam sódico (160 mg, forma cristalina D, por ejemplo, preparada de acuerdo con el ejemplo 5 del documento WO 2011/042560 A1) en 2 ml de agua. A la solución se añadieron 3 ml de isobutanol y la mezcla bifásica se calentó a una temperatura de baño de 119 °C para eliminar el agua azeotrópicamente. Después de la eliminación del agua se produjo un precipitado. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recolectó por filtración y se succionó hasta secar sobre el filtro.

25 Rendimiento: 98 mg (61 % de teoría), DSC (10 K/min): exotérmico con temperatura de inicio de 227 °C, TGA (10 K/min): cambio de masa del 0.5 % en peso de aproximadamente 25 a 200 °C.

El difractograma de rayos X en polvo del material obtenido se muestra en la figura 1 y se proporciona una lista de reflexión en la tabla 1.

30 Tabla 1: Lista de reflexión y las correspondientes intensidades relativas de la forma C cristalina entre 2.0 y 30.0 ° 2-Theta

Ángulo [± 0.2 ° 2-Theta]	Intensidad relativa [%]	Ángulo [± 0.2 ° 2-Theta]	Intensidad relativa [%]
6.5	100	22.9	9
13.1	1	24.3	15
13.4	6	24.9	2
14.4	16	26.4	1
15.5	22	27.0	2
18.0	37	27.3	8
19.3	61	28.4	2
19.5	20	28.7	3
20.2	5	29.2	6
21.0	10	30.0	4

El espectro infrarrojo transformado de Fourier del material obtenido se muestra en la figura 2 y se proporciona una lista de picos en la tabla 2.

Tabla 2: Lista de picos de FTIR de la forma C cristalina

Número de onda [± 2 cm^{-1}]	Número de onda [± 2 cm^{-1}]	Número de onda [± 2 cm^{-1}]	Número de onda [± 2 cm^{-1}]
3459	1673	1198	852
3341	1577	1173	825
3269	1455	1145	804
3224	1392	1077	793
2992	1368	1058	771
2973	1339	1040	727
2936	1326	1013	690
2870	1287	935	661
1742	1247	912	617
1690	1219	880	

5

Ejemplo 2: forma C cristalina de avibactam sódico

Se disolvió avibactam sódico (164 mg, forma cristalina D, por ejemplo, preparada de acuerdo con el ejemplo 5 del documento WO 2011/042560 A1) en 2 ml de agua. A la solución se añadieron 3 ml de 2-butanol y la mezcla bifásica se calentó a una temperatura de baño de 135 °C para eliminar el agua azeotrópicamente. Después de la eliminación del agua se produjo un precipitado. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recolectó por filtración y se succionó hasta secar sobre el filtro. La difracción de rayos X en polvo confirmó la recepción de la forma C cristalina.

10

Rendimiento: 102 mg (62 % de teoría),

Ejemplo 3: pruebas de estrés

La forma C cristalina (preparada de acuerdo con el ejemplo 1 aquí) se almacenó abiertamente a temperatura ambiente en desecadores sobre soluciones de sal saturadas que generan diferentes humedades relativas. Las muestras se analizaron por difracción de rayos X en polvo y los resultados se resumen en la tabla 2 a continuación:

15

Tabla 3: Resumen de las pruebas de estrés realizadas con forma C cristalina como material de partida

Humedad relativa (solución salina saturada)	Resultados y comentarios
45 % (K_2CO_3)	forma C sustancialmente pura después de 9 días y después de 277 días
55 % ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$)	forma C sustancialmente pura después de 9 días

Humedad relativa (solución salina saturada)	Resultados y comentarios
63 % (NaBr)	trazas de forma A detectables después de 3 días
75 % (NaCl)	principalmente forma A con trazas de forma C después de 3 días
86 % (KCl)	forma A después de un día

REIVINDICACIONES

1. Forma C cristalina de avibactam sódico que tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$ y $(19.3 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
2. La forma C cristalina de la reivindicación 1 que tiene menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 3 % o menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física de avibactam sódico.
3. La forma C cristalina de la reivindicación 1 o 2 que no comprende reflexión en ángulos 2-Theta de $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ y/o $(17.1 \pm 0.2)^\circ$, y/o que no comprende reflexión en ángulos 2-Theta en el intervalo de $(6.9 \pm 0.2)^\circ$ a $(12.6 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación de Cu-Kalpha_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
4. La forma C cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por tener
 - (i) un espectro infrarrojo transformado de Fourier que comprende picos en números de onda de $(3459 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1287 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1247 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(690 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una celda de diamante ATR, y/o
 - (ii) una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente 55 % o menos, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.
5. Una composición que comprende
 - (i) forma C cristalina de avibactam sódico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y
 - (ii) una o más formas físicas adicionales de avibactam sódico que no es la forma C cristalina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la una o más formas físicas adicionales de avibactam sódico se selecciona del grupo que consiste en una forma cristalina anhidra, una forma cristalina hidratada y/o avibactam sódico amorfo.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde la proporción molar de la forma C cristalina y la una o más formas físicas adicionales de avibactam sódico está en el intervalo de 99:1 a 50:50.
7. Un proceso para la preparación de la forma C cristalina de avibactam sódico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende:
 - (i) proporcionar una solución que comprende avibactam sódico y agua;
 - (ii) mezclar la solución obtenida en (i) con un disolvente que contiene 2-butanol y/o isobutanol;
 - (iii) eliminar al menos parcialmente el agua de la mezcla obtenida en (ii).
8. Forma C cristalina de avibactam sódico obtenible u obtenida por el proceso de acuerdo con la reivindicación 7.
9. Uso de la forma C cristalina de avibactam sódico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición como se define en las reivindicaciones 5 o 6 para la preparación de una composición farmacéutica.
10. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (i) forma C cristalina de avibactam sódico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición como se define en las reivindicaciones 5 o 6
 - (ii) opcionalmente uno o más agentes antibacterianos;
 - (iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el uno o más agentes antibacterianos es un antibiótico betalactámico.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antibiótico betalactámico se selecciona del grupo que consiste en ceftazidima, ceftarolina fosamil y aztreonam.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 o la forma C cristalina de avibactam sódico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 o la forma C cristalina de avibactam sódico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas.

Figura 1

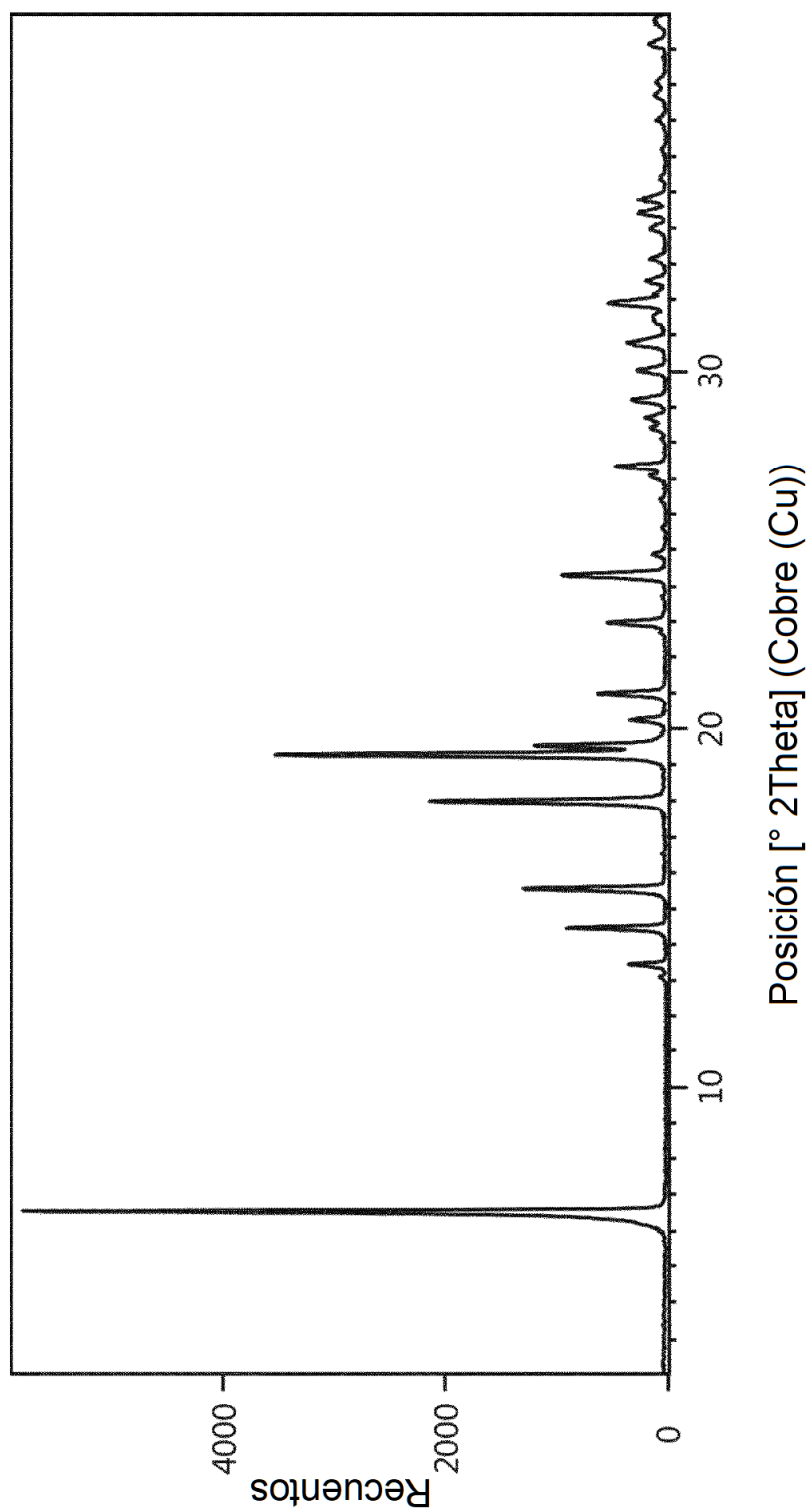


Figura 2

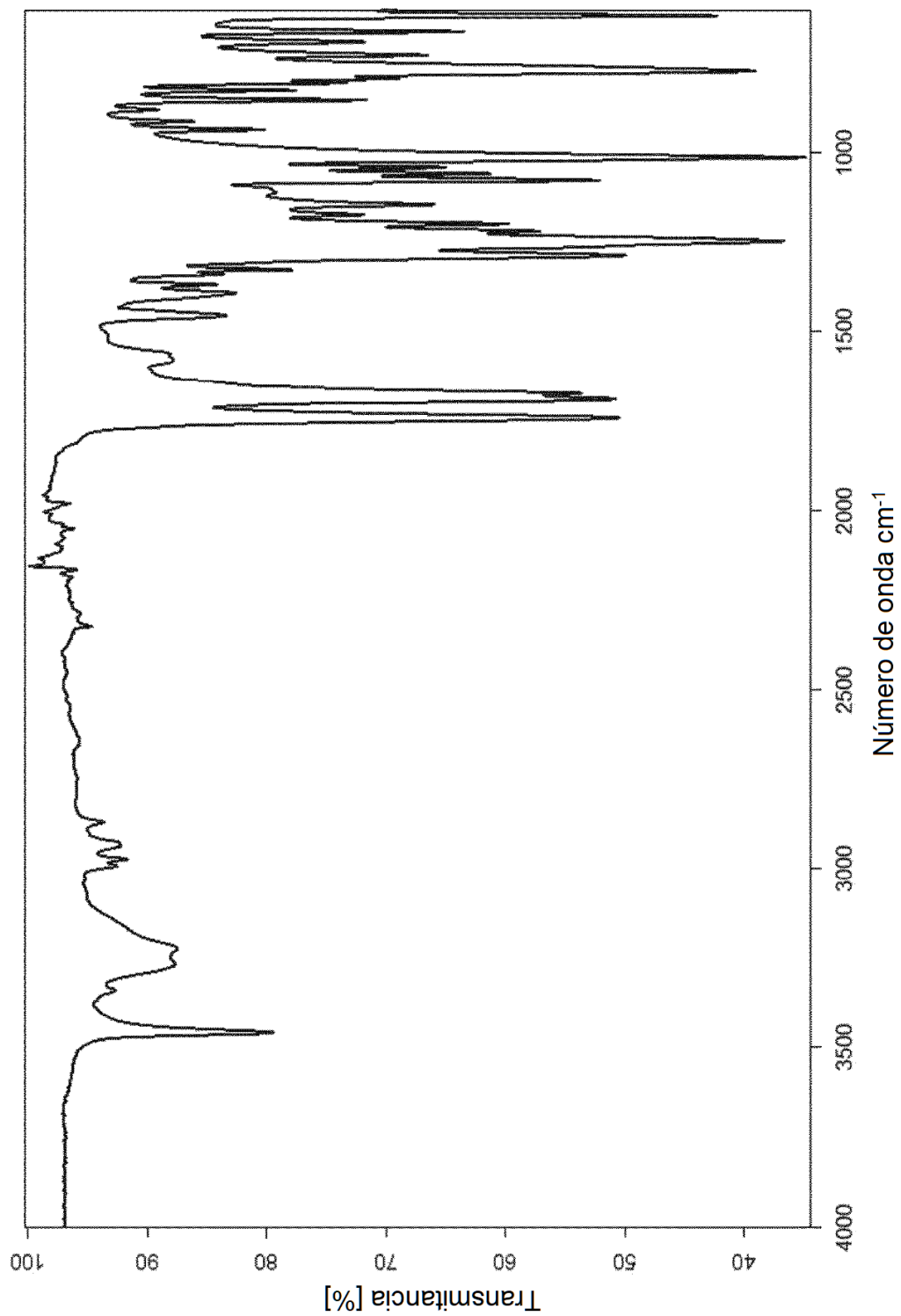


Figura 3

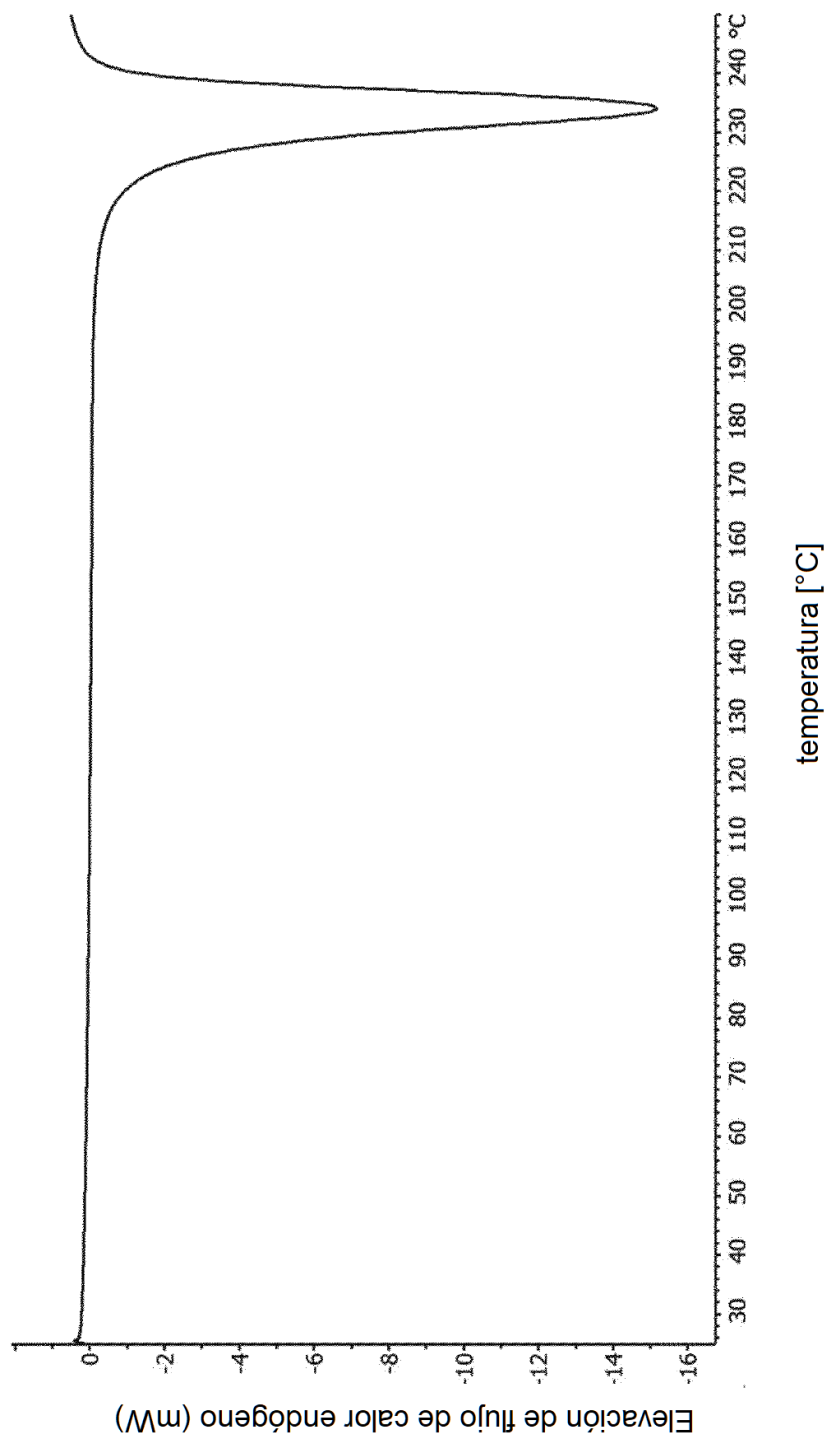


Figura 4

