



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121298

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/545 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 10086
(22) Дата подання заявки: 14.03.2014
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2020
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/792,092, 61/793,007, 61/882,936, 61/893,436
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2013, 15.03.2013, 26.09.2013, 21.10.2013
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2016, Бюл.№ 8
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2020, Бюл.№ 9
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2014/028642, 14.03.2014

(72) Винахідник(и):
Терраччано Джозеф (US),
Дамур Ніколь (US),
Цзян Чунь (US),
Фольято Джованні (IT),
Донаделлі Джузеппе Алессандро (IT),
Реземіні Даріо (IT)
(73) Власник(и):
МЕРК ШАРП І ДОУМ КОРП.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065,
United States of America (US)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/036783 A2, 14.03.2013
WO 2007/086011 A1, 02.08.2007
US 4 822 785 18.04.1980
SADER, H. S. ET AL., "Antimicrobial Activity of CXA-101, a Novel Cephalosporin in Tested in Combination with Tazobactam against Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Bacteroides fragilis Strains Having Various Resistance hPhenotypes", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (201105), vol. 55, no. P5, pages 2390 - 2394
MILLER, B. ET AL., "Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane-Tazobactam in Healthy Adult Subjects following Single and Multiple Ascending Doses", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (201206), vol. 56, no. 6, doi:doi:10.1128/AAC.06349-11, pages 3086 - 3091

(54) АНТИБІОТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ЦЕФТОЛОЗАНУ І ТАЗОБАКТАМУ

(57) Реферат:

Цей опис належить до фармацевтичних композицій, що містять цефтолозан і тазобактам, способів отримання таких композицій і споріднених способів та використання даних композицій.

UA 121298 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

В даній заявці заявляється пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 61/792092, яка подана 15 березня 2013 р., попередньою заявкою на патент США № 61/793007, яка подана 15 березня 2013 р., попередньою заявкою на патент США № 61/882936, яка подана 26 вересня 2013 р., і попередньою заявкою на патент США № 61/893436, яка подана 21 жовтня 2013 р.. Описи цих заявок включені до даного документу в повному обсязі шляхом посилання.

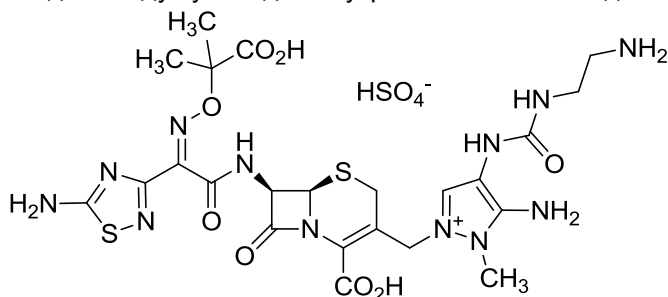
Галузь техніки

Цей опис відноситься до фармацевтичних композицій, що містять цефтолозан, фармацевтичних композицій, що містять цефтолозан і тазобактам, способам отримання таких композицій і спорідненим способам та їх використанню.

Рівень техніки

Цефтолозан являє собою антибактеріальний засіб класу цефалоспоринів. Вважають, що антибактеріальна активність цефтолозану виникає у результаті взаємодії з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ), яка інгібує біосинтез стінки бактеріальної клітини, що призводить до зупинки реплікації у бактерій. Цефтолозан також відомий під назвами «СХА-101», FR264205, (6R,7R)-3-[(5-аміно-4-[(2-аміноетил)карбамоїл]аміно)-1-метил-1H-піразол-2-ій-2-іл)метил]-7-[(2Z)-2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(1-карбокси-1-метилетокси)іміно]ацетил]аміно)-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, або (6R,7R)-3-[5-аміно-4-[3-(2-аміноетил)уреїдо]-1-метил-1H-піразол-2-ій-2-ілметил]-7-[2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(Z)-1-карбокси-1-метилетоксиіміно]ацетамідо]-3-цефем-4-карбонова кислота. При використанні у даному документі, термін «цефтолозан» означає (6R,7R)-3-[(5-аміно-4-[(2-аміноетил)карбамоїл]аміно)-1-метил-1H-піразол-2-ій-2-іл)метил]-7-[(2Z)-2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(1-карбокси-1-метилетокси)іміно]ацетил]аміно)-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат або (6R,7R)-3-[5-аміно-4-[3-(2-аміноетил)уреїдо]-1-метил-1H-піразол-2-ій-2-ілметил]-7-[2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(Z)-1-карбокси-1-метилетоксиіміно]ацетамідо]-3-цефем-4-карбонову кислоту у формі вільної основи або у формі солі, включаючи сульфат. Якщо не вказано інше, термін «СХА-101», при використанні у даному документі, відноситься до цефтолозану у будь-якій фармацевтично прийнятній формі, наприклад, до цефтолозану у формі вільної основи або солі, включаючи сульфат. Цефтолозан сульфат являє собою фармацевтично прийнятну сіль цефтолозану, яку можна поєднувати з натрій хлоридом та іншими компонентами для отримання антибіотичної композиції, придатної для введення за допомогою ін'єкції або інфузії

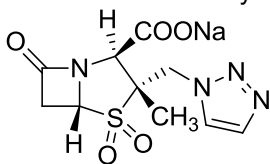
Антибактеріальні фармацевтичні композиції можуть включати цефтолозан у вигляді фармацевтично прийнятої солі у складі суміші для внутрішньовенного введення. Цефтолозан сульфат являє собою фармацевтично прийнятну сіль цефтолозану формули (I), яку можна ввести до складу суміші для внутрішньовенного введення або інфузії.



(I)

Патент США № 7129232 описує цефтолозан і різноманітні солі цефтолозану. Наприклад, серед інших солей цефтолозану описана сіль цефтолозан гідросульфат, яку можна отримати «приєднанням основи або кислоти, наприклад, солі лужних металів [наприклад, сіль натрію, сіль калію і т.д.], солі лужноземельних металів [наприклад, сіль кальцію, сіль магнію і т.д.], сіль амонію; сіль з органічною основою, наприклад, сіль органічного аміну [наприклад, сіль триметиламіну, сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, сіль N,N'-дибензилетилендіаміну і т.д.]; сіль приєднання неорганічної кислоти [наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, фосфат і т.д.]; сіль приєднання органічної карбонової або сульфоновної кислоти [наприклад, форміат, ацетат, трифторацетат, малеат, тарtrat, цитрат, фумарат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат і т.д.]; і сіль з основою або кислотою амінокислотою [наприклад, аргініном, аспарагіноювою кислотою, глютаміноювою кислотою і т.д.]».

Антибіотичні фармацевтичні композиції, що містять бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефалоспорин) (тобто антибіотик, що має одне або більше лактамне кільце) можна вводити разом з сполукою, інгібітором бета-лактамази (ІБЛ). Наприклад, бета-лактамні антибіотики, такі як цефтолозан або інші цефалоспоринові антибіотики, можуть входити до складу препарату і/або бути введені спільно з сполуками, що інгібують бета-лактамазу (наприклад, тазобактамом і його солями) для зменшення дії бактеріальних ферментів, бета-лактамаз, які можуть призводити до резистентності бактерії до антибіотикотерапії. Тазобактам являє собою ІБЛ, який схвалено для використання з піперациліном у фіксованих дозах в ін'єкційному антибактеріальному препараті, доступному під торговою назвою ZOSYN (США) і TAZOCIN (наприклад, в Канаді і Сполученому Королівстві). Натрій тазобактамат, похідна ядра пеніциліну, являє собою сульфон пеніциланової кислоти з хімічною назвою натрій (2S,3S,5R)-3-метил-7-оксо-3-(1H-1,2,3-тріазол-1-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат-4,4-діоксид. Він має хімічну формулу $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$, а молекулярна маса складає 322,3. Натрій тазобактамат має наступну хімічну структуру:



Цефтолозан разом з тазобактамом може бути у складі антибіотичної композиції під назвою СХА-201 (цефтолозан/тазобактам для ін'єкцій), що містить цефтолозан і тазобактам у масовому співвідношенні 2:1 між кількістю активного цефтолозану і кількістю тазобактаму, у вигляді кислоти, незалежно від сольових форм в цих композиціях (наприклад, 1000 мг активного цефтолозану може міститися в 1147 мг цефтолозан сульфаті). Композиції СХА-201 містять таку кількість тазобактаму в фармацевтично прийнятній формі, що 500 мг тазобактаму у формі кислоти припадає на 1000 мг активного цефтолозану в композиції, розробленої для ін'єкції або для розчинення перед парентеральним введенням. В одній формі випуску препарату, СХА-201 можуть знаходитися в одному контейнері, який містить цефтолозан сульфат і натрій тазобактамат, які вводять після розчинення дозованої лікарської форми твердої СХА-201 в контейнері з утворенням розчиненого препарату для ін'єкцій. В одній формі випуску (наприклад, для лікування деяких інфекцій сечовивідних шляхів і/або деяких інтраабдомінальних інфекцій), кожен контейнер, що містить дозовану лікарську форму СХА-201, може містити 1000 мг активного цефтолозану (еквівалентну вільній основі масу, наприклад, у вигляді фармацевтично прийнятної солі, такої як цефтолозан сульфат) і стерильний натрій тазобактамат у кількості, еквівалентній 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти, у твердій формі. У другій формі випуску (наприклад, для лікування внутрішньолікарняної/ШВЛ-асоційованої бактеріальної пневмонії (НАВР/ВАВР)) препарат СХА-201 може включати контейнер з дозованою лікарською формою, що містить 2000 мг активного цефтолозану (наприклад, у вигляді еквівалентної кількості цефтолозан сульфату) і 1000 мг тазобактаму у вигляді кислоти (наприклад, у вигляді еквівалентної кількості натрій тазобактаму). Композиції СХА-201 показують сильну антибактеріальну активність проти різноманітних грамнегативних інфекцій, таких як, наприклад, ускладнена інтраабдомінальна інфекція (УІАІ), ускладнена інфекція сечовивідних шляхів (УІСШ) або внутрішньолікарняна/ШВЛ-асоційована бактеріальна пневмонія (НАВР/ВАВР).

Як описано в даному документі, першопочатково було виявлено, що цефтолозан хімічно нестабільний в деяких ліофілізованих композиціях, вивчених при розробці фармацевтичних композицій СХА-101 і СХА-201. Наприклад, цефтолозан при відсутності стабілізуючого агенту характеризується залишковим вмістом біля 51% при дослідженні стабільності протягом 3 днів при 70°C , що вказує на втрату практично половини цефтолозану протягом дослідження (Приклад 2, Таблиця 2, контрольний зразок), і зменшенням чистоти цефтолозану на 5,88% при дослідженні стабільності протягом 7 днів при 60°C при відсутності стабілізуючого агенту (Приклад 2, Таблиця 2а, контрольний зразок). По-друге, утворення ряду додаткових продуктів розкладу цефтолозану при виготовленні вихідних композицій виявлено по додатковим пікам з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при дослідженнях стабільності цефтолозану окремо (наприклад, пік Р12 в Таблиці 4 Прикладу 4 і пік ЧУ63 (і пік з ЧУ63) в Таблиці 15 Прикладу 8) і дослідженнях композицій з тазобактамом і цефтолозаном, отриманих спільною ліофілізацією цефтолозану і тазобактаму (наприклад, пік з ВЧУ 1,22 в Таблицях 12 і 13 Прикладу 7). Відповідно, залишається незадоволеною потреба у складах і способах виробництва складів, в яких цефтолозан ефективно стабілізований як в твердій так і в рідкій формі, для отримання стабільних фармацевтичних композицій, що містять цефтолозан і тазобактам (як у формі порошку для розчинення, так і в розчиненій формі для парентеральної

доставки). При розробці цих складів необхідно враховувати потребу в отриманні фармацевтичних композицій, що володіють необхідними рівнями активності цефтолозану і тазобактаму, а також рівнями домішок, які фармацевтично прийнятні для парентерального введення.

5 Суть винаходу

У відповідності до даного документу цефтолозан може бути стабілізований у фармацевтичній композиції, що містить цефтолозан і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту, що вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, декстарну40, лактози, мальтози, трегалози і сахарози. Фармацевтичні композиції, що представлено у даному документі, частково базуються на несподіваному відкритті: фармацевтичні композиції на основі цефтолозану, що містять стабілізуючі агенти, характеризуються підвищеним залишковим вмістом цефтолозану (наприклад, % цефтолозану, що залишився через 3 дні при 70 °С, виміряний за допомогою ВЕРХ) і/або хімічною стабільністю (наприклад, найменше зниження чистоти цефтолозану, виміряне за допомогою ВЕРХ через 7 днів при 60 °С при дослідженні стабільності) порівняно з контрольними зразками, що містять цефтолозан без стабілізуючого агенту.

Відповідно, переважні антибіотичні композиції можуть містити цефтолозан сульфат і стабілізуючий агент (наприклад, від 300 до 500 мг стабілізуючого агенту на 1000 мг активного цефтолозану) в ліофілізованій дозованій лікарській формі (наприклад, порошок в контейнері). Дозовану лікарську форму можна розчинити в фармацевтично прийнятному носії (наприклад, в 0,9% водному ізотонічному розчині натрій хлориду і/або воді для ін'єкцій), а потім внутрішньовенно ввести. В деяких композиціях на основі цефтолозану стабілізуючий агент може бути вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, лактози, мальтози і декстрану 40 і/або вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, трегалози і сахарози.

Додатково, даний опис пропонує фармацевтичні композиції на основі цефтолозану, які частково базуються на несподіваному відкритті: фармацевтичні композиції, що містять біля 1000 мг активного цефтолозану на 189 мг натрію з натрій хлориду, демонструють підвищену хімічну стабільність і чистоту порівняно з фармацевтичними композиціями, що містять цефтолозан і значно меншу кількість натрій хлориду. Наприклад, винахід частково базується на відкритті: «домішка з ЧУ63» (також має назву в даному документі «Формула III») не виявлена при ВЕРХ аналізі фармацевтичних композицій, що містять біля 1000 мг цефтолозану і 189 мг натрію з натрій хлориду. За допомогою порівняльного аналізу встановлено, що зменшення кількості натрій хлориду порівняно з цефтолозаном в досліджених композиціях призводить до підвищення кількості домішки з часом утримання 63 хвилини по меншій мірі в 1,5 рази (що спостерігається за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С). Склади на основі цефтолозану із зниженим вмістом натрію були не такими стабільними, як композиція що містить 1000 мг цефтолозану на 189 мг натрію з натрій хлориду. У складах на основі цефтолозану, що містять приблизно 1000 мг ефективного цефтолозану на ефективну стабілізуючу кількість натрію з натрій хлориду, рівень домішки ЧУ63 підтримується на рівні, нижче межі виявлення (наприклад, 0,03%), що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С)

У додаткових варіантах реалізації винаходу, представлених в даному документі, цефтолозан сульфат стабілізований в фармацевтичних композиціях шляхом включення ефективною кількості неорганічної солі, стабілізуючого агенту, зокрема – від 125 до 500 мг (наприклад, від 480 до 500 мг) натрій хлориду на грам активного цефтолозану. Це частково базується на несподіваному відкритті: фармацевтичні композиції на основі цефтолозану, що містять від 125 до 500 мг (наприклад, від 480 до 500 мг) натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, демонструють підвищену чистоту цефтолозану і хімічну стабільність порівняно з фармацевтичними композиціями, що містять цефтолозан і порівняно меншу кількість натрій хлориду. Наприклад, описані фармацевтичні композиції мають підвищену стабільність, таку як зменшення ступеня чистоти цефтолозану і/або зменшення швидкості утворення речовин, які характеризуються піками 1 і 7 в ВЕРХ, знайдених в 7-денному дослідженні у Прикладі 5. Описані фармацевтичні композиції на основі цефтолозану містять стабілізуючу кількість натрій хлориду (наприклад, від 125 до 500 мг натрій хлориду [більш конкретно – від 480 до 500 мг] на 1000 мг активного цефтолозану). Деякі переважні композиції демонструють підвищену чистоту цефтолозану (наприклад, Таблиця 6) і хімічну стабільність (наприклад, відносно сполуки, що відповідає піку 1 у ВЕРХ, в Таблиці 7) порівняно з фармацевтичними композиціями, що містять

цефтолозан і порівняно меншу кількість натрій хлориду. Наприклад, описані фармацевтичні композиції, як правило, містять сумарно менше, ніж приблизно 4% домішок після зберігання протягом семи днів при 60 °С, що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С. В альтернативному варіанті, описані фармацевтичні композиції містять менш, ніж приблизно 2% домішки, представленої піком 1, після зберігання протягом семи днів при 60 °С, що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і температурі термостату 45 °С, де пік 1 характеризується часом утримання по відношенню до цефтолозану 0,1.

У варіанті реалізації винаходу фармацевтичні антибіотичні композиції, представлені в даному документі, можуть містити цефтолозан сульфат і стабілізуючу кількість натрій хлориду (наприклад, від 125 до 500 мг, більш конкретно – від 480 до 500 мг натрій хлориду, і 1000 мг активного цефтолозану) в дозованій лікарській формі (наприклад, порошок в контейнері). Дозовану лікарську форму можна розчинити в фармацевтично прийнятному носії, а потім ввести внутрішньовенно.

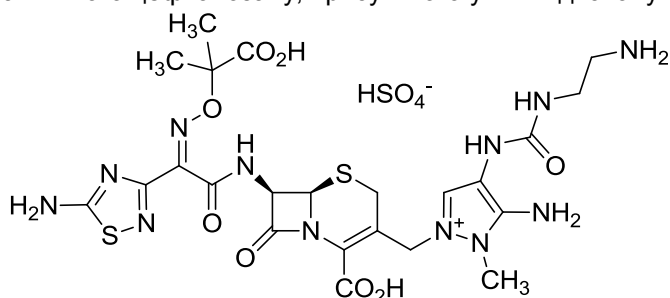
У другому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, причому зменшення загальної чистоти цефтолозану не перевищує близько 4% після зберігання фармацевтичної композиції протягом семи днів в герметично закритому контейнері при 60 °С, що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С.

У другому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, причому збільшення кількості домішки, представленої піком 1, не перевищує близько 2% після зберігання фармацевтичної композиції протягом семи днів при 60 °С, що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С, де пік 1 характеризується часом утримання по відношенню до цефтолозану біля 0,1.

У варіантах реалізації цих аспектів фармацевтичні композиції додатково містять L- аргінін або лимонну кислоту. В інших варіантах реалізації винаходу фармацевтичні композиції розроблені для парентерального введення. В іншому варіанті реалізації винаходу композиції можуть бути в дозованій лікарській формі, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду, 1000 мг цефтолозану у формі цефтолозан сульфату, L- аргініні і лимонну кислоту.

У інших варіантах реалізації цих аспектів фармацевтична композиція ліофілізована. В іншому варіанті реалізації винаходу цефтолозан знаходиться у вигляді цефтолозан сульфату.

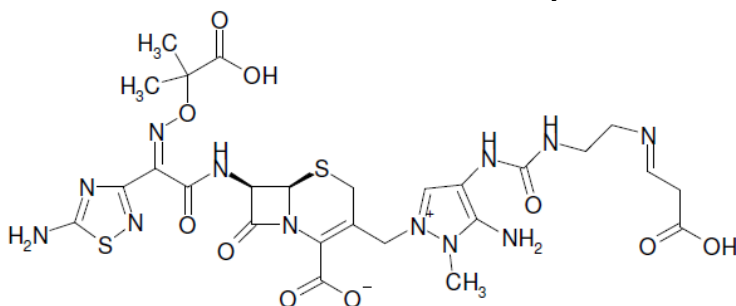
У іншому аспекті даного винаходу пропонується ін'єкційна фармацевтична композиція у вигляді дозованої лікарської форми, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду і 1000 мг активного цефтолозану, присутнього у вигляді сполуки формули (I)



(I).

У іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду і 1000 мг активного цефтолозану, присутнього у формі цефтолозан сульфату, причому загальна чистота цефтолозану складає по меншій мірі близько 94% після зберігання фармацевтичної композиції протягом трьох днів при 60 °С, що встановлено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С.

Заявники додатково виявили фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам, із зменшеною і навіть невизначуваною кількістю сполуки з ВЧУ 1,22 і способи отримання таких композицій. Це частково базується на відкритті: утворення сполуки з ВЧУ 1,22 можна зменшити або навіть повністю усунути за допомогою ліофілізації цефтолозану при відсутності тазобактаму і наступному змішуванні ліофілізованого цефтолозану з сухою композицією на основі тазобактаму, такою як композиція на основі тазобактаму, ліофілізована при відсутності цефтолозану (див. Приклад 10 і результати, представлені в Таблицях 23 і 24). На основі цих результатів в даному документі пропонуються фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам, і фармацевтичні композиції, отримані з використанням цефтолозану і тазобактаму. Зокрема, ці фармацевтичні композиції можуть містити цефтолозан і/або тазобактам із зменшеною і навіть невизначуваною кількістю сполуки з ВЧУ 1,22:



В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція може містити цефтолозан і тазобактам і менш ніж 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, як визначено за допомогою ВЕРХ 1,22, або навіть невизначувану кількість сполуки з ВЧУ 1,22 (наприклад, менш ніж близько 0,03% сполуки з ВЧУ 1,22, визначеного за допомогою ВЕРХ). Ці фармацевтичні композиції можна отримати за допомогою способу, що включає стадії: (а) ліофілізації цефтолозану при відсутності тазобактаму для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану (b) об'єднання ліофілізованого цефтолозану з тазобактамом в умовах, придатних для отримання вищезгаданої фармацевтичної композиції з вищевказаними рівнями чистоти. Об'єднання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з тазобактамом може включати змішування ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з ліофілізованим або кристалічним порошком тазобактаму.

Також в даному документі пропонується фармацевтична композиція, що містить суміш окремо ліофілізованих тазобактаму і цефтолозан сульфату в кількостях, еквівалентних 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму, яка містить додатково менш ніж 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, що визначено за допомогою ВЕРХ або навіть невизначувану кількість (наприклад, менш ніж біля 0,03%, що визначено за допомогою ВЕРХ) сполуки формули (III), яку можна визначити при часі утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °C (у подальшому в даному документі має назву «методика Прикладу 1»).

Композиції СХА-201, що містять менш ніж близько 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, що визначено за допомогою ВЕРХ, сполуки формули (III), можна отримати за допомогою способу, що включає стадії: (а) отримання першого водного розчину, що містить цефтолозан (наприклад, у вигляді фармацевтично прийнятної солі, такої як сіль формули (I)), (b) ліофілізації першого водного розчину для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і (c) змішування ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з композицією на основі тазобактаму (наприклад, тазобактам у вигляді вільної кислоти, ліофілізований при відсутності цефтолозану) в такій кількості, щоб дотримувалось масове співвідношення 2:1 між кількістю активного цефтолозану і активного тазобактаму.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування бактеріальної інфекції у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості будь-якої фармацевтичної композиції, представленої в даному документі. У варіанті реалізації винаходу бактеріальну інфекцію викликають бактерії, вибрані з групи, що складається з *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa*. В іншому варіанті винаходу бактеріальна інфекція вибрана з групи, що складається з нозокоміальної пневмонії, ускладненої інтраабдомінальною інфекцією і ускладненою інфекцією сечовивідних шляхів.

Ще в одному аспекті винаходу будь-яку з фармацевтичних композицій, представлених в даному документі, можна використовувати для виготовлення лікарського препарату для лікування ускладненої інтраабдомінальної інфекції (YIAI), ускладненої інфекції сечовивідних шляхів (YICSH) або внутрішньолікарняної/ШВЛ-асоційованої бактеріальної пневмонії (HABP/VABP).

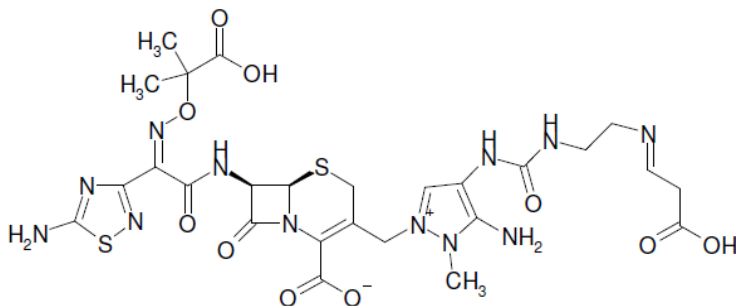
Ще в одному аспекті винаходу, представленому в даному документі, антибіотична фармацевтична композиція містить цефтолозан (або його фармацевтично прийнятну сіль) і тазобактам (або його фармацевтично прийнятну сіль) в фіксованій комбінації: 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму, і стабілізуюча цефтолозан кількість натрій хлориду: від 125 мг до 500 мг на 1000 мг активного цефтолозану.

У додатковому аспекті, розкритому в даному документі, фармацевтична композиція, що містить стабілізований цефтолозан сульфат, отримана за допомогою способу, що включає ліофілізацію водного розчину, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлорид і кількість цефтолозан сульфату, еквівалентна 1000 мг активного цефтолозану, для отримання ліофілізованої стабілізованої композиції на основі цефтолозан сульфату.

Ще в одному аспекті винаходу, представленому в даному документі, описана антибактеріальна фармацевтична композиція, що містить цефтолозан сульфат і тазобактам у співвідношенні 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму, при цьому фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що включає стадії:

а) ліофілізацію першого водного розчину при відсутності тазобактаму, причому перший водний розчин містить цефтолозан сульфат до ліофілізації, для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; і

б) змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з тазобактамом для отримання антибактеріальної композиції, що містить за результатами ВЕРХ менш ніж 0,13% сполуки формули (III), яку можна визначити за часом утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з використанням колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °C



(III)

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг.1 являє собою графічну схему, що ілюструє стадії отримання композиції СХА-201, що містить цефтолозан (названий СХА-101) і тазобактам з використанням способу змішування, причому цефтолозан і тазобактам ліофілізовано окремо до змішування, як описано в даному документі.

Фіг.2 являє собою графічну схему, що ілюструє стадії отримання композиції СХА-201, що містить цефтолозан (названий СХА-101) і тазобактам з використанням способу спільної ліофілізації, як описано в даному документі.

Фіг.3 являє собою стандартну хроматограму ВЕРХ, що ілюструє піки цефтолозану (СХА-101) і споріднені піки для композиції.

Фіг.4 являє собою графічне зображення даних Таблиці 6, що ілюструють чистоту цефтолозану в композиціях СХА-101 при 60 °C в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-101 містять цефтолозан і натрій хлорид.

Фіг.5 являє собою графічне зображення даних Таблиці 7, що ілюструє площу піку сполуки, що відповідає піку 1, в композиціях СХА-101 при 60 °C в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-101 містять цефтолозан і натрій хлорид.

Фіг.6 являє собою графічне зображення даних Таблиці 8, що ілюструє загальну площу піків для сполуки з ВЧУ 0,43 і сполуки, що відповідає піку 3, в композиціях СХА-101 при 60 °C в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-101 містять цефтолозан і натрій хлорид.

Фіг.7 являє собою графічне зображення даних Таблиці 9, що ілюструє площу піку сполуки, що відповідає піку 7, композиціях СХА-101 при 60 °С в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-101 містять цефтолозан і натрій хлорид.

5 Фіг.8 являє собою графічне зображення даних Таблиці 17, що ілюструють чистоту цефтолозану в композиціях СХА-201 при 60 °С в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-201 містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид.

Фіг.9 являє собою графічне зображення даних Таблиці 18, що ілюструють площу піку 1 в композиціях СХА-201 при 60 °С в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-201 містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид.

10 Фіг.10 являє собою графічне зображення даних Таблиці 19, що ілюструють загальну площу піків для сполуки з ВЧУ 0,43 і сполуки, що відповідає піку 3, в композиціях СХА-201 при 60 °С в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-201 містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид.

15 Фіг.11 являє собою графічне зображення даних Таблиці 20, що ілюструють площу піку сполуки, що відповідає піку 7, композиціях СХА-201 при 60 °С в день 0, день 1, день 3 і день 7, як визначено за допомогою ВЕРХ, причому композиції СХА-201 містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид.

20 Фіг.12 являє собою графічну схему способу отримання композиції на основі цефтолозану/тазобактаму за допомогою спільного заповнення.

Фіг.13а являє собою графічну схему, що ілюструє спосіб отримання композиції СХА-201, що містить цефтолозан (названий СХА-101) і тазобактам, з використанням способу змішування на спеціалізованій виробничій ділянці згідно рекомендаціям Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA).

25 Фіг.13b являє собою графічну схему, що ілюструє спосіб отримання композиції на основі цефтолозану/тазобактаму за допомогою спільного заповнення на спеціалізованій виробничій ділянці згідно рекомендаціям FDA.

Фіг.14 ілюструє мас-спектри, отримані для сполуки з ВЧУ 1,22.

Фіг.15 ілюструє хімічні структури для деяких піків в спектрі на Фіг.14.

30 Детальний опис

I. Стабілізація цефтолозану

35 Цефтолозан може бути стабілізованим в фармацевтичній композиції, що містить цефтолозан і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту, вибраного з групи, що складається з натрій хлориду, декстрану 40, лактози, мальтози, трегалози і сахарози. Стабілізуючий агент і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту для об'єднання з цефтолозаном визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), наприклад, шляхом виміру співвідношення площ піків, отриманих для цефтолозану, порівняно з піками для інших сполук.

40 Переважні стабілізовані композиції на основі цефтолозану характеризуються більшими залишковими вмістами, ніж залишкові вмісти, виміряні для порівняльних композицій на основі цефтолозану без стабілізуючого агенту. Якщо не вказано інше, залишковий вміст визначають, вимірюючи кількість цефтолозану у зразку до і після випробування на стабільність з використанням ВЕРХ і розраховуючи процентний вміст цефтолозану, який залишився після випробування на стабільність.

45 Як вказано у Прикладі 2 (включаючи Таблицю 2), залишковий вміст цефтолозану в контрольному зразку без стабілізуючого агенту (тобто 100 мг цефтолозану) через 3 дні при 70 °С складав 51,2%, що означає, що площа піку в ВЕРХ після випробування на стабільність для цефтолозану складала приблизно 51,2% від площі піка в ВЕРХ для цефтолозану на початку випробування на стабільність (тобто 3 дні при 70 °С). Для натрій хлориду, декстрану 40, лактози і мальтози спостерігались більш високі залишкові кількості цефтолозану, ніж в контрольному препараті у прикладі 2, тоді як цефтолозан менш стабільний, ніж в контрольному препараті, при об'єднанні з фруктозою, ксилітом, сорбітом і глюкозою (наприклад, що доводиться меншим залишковим вмістом порівняно з контрольним препаратом). В одному варіанті реалізації винаходу стабілізовані композиції на основі цефтолозану містять цефтолозан (наприклад, цефтолозан сульфат) і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту, вибраного з групи, що складається з натрій хлориду, декстрану 40, лактози, мальтози, де ефективна стабілізуюча кількість забезпечує залишковий вміст по меншій мірі 51,2% для цефтолозану в стабілізованій композиції на основі цефтолозану через 3 дні при 70 °С. Краще, щоб стабілізовані фармацевтичні композиції на основі цефтолозану через 3 дні при 70 °С містили по меншій мірі біля 70% від першопочаткової кількості стабілізованого цефтолозану в

фармацевтичній композиції (тобто залишковий вміст біля 70% або вище, як показано у Прикладі 2), де % цефтолозану визначають за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) згідно Прикладу 1.

Як вказано у Прикладі 2 (Таблиця 2а), стабілізовані композиції на основі цефтолозану характеризуються зменшенням вмісту цефтолозану не менше ніж близько 5% через 7 днів при 60 °С, де зменшення (%) цефтолозану визначається за допомогою ВЕРХ згідно Прикладу 1. Стабілізована фармацевтична композиція на основі цефтолозану, що містить цефтолозан і стабілізуючий агент, вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, трегалози і сахарози, може втрачати менше ніж 5% кількості цефтолозану через 7 днів при 60 °С, де % втрати цефтолозану визначають за допомогою ВЕРХ згідно Прикладу 1. Для натрій хлориду, трегалози і сахарози спостерігалось зниження зменшення чистоти цефтолозану в 7-денному випробуванні на стабільність при 60 °С (що визначено (в %) з використанням піків в ВЕРХ, що відповідають цефтолозану до і після випробування на стабільність). В одному варіанті реалізації винаходу стабілізовані композиції на основі цефтолозану містять цефтолозан (наприклад, цефтолозану сульфат) і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту, вибраного з групи, що складається з натрій хлориду, трегалози і сахарози, де ефективна стабілізуюча кількість стабілізуючого агенту забезпечує зменшення чистоти цефтолозану не більше ніж близько 5% (наприклад, на не більше ніж близько 4%) для цефтолозану в стабілізованій композиції на основі цефтолозану через 3 дні при 70 °С.

Отже, в одному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить стабілізований цефтолозан, отриманий за допомогою способу, що включає ліофілізацію композиції, що містить цефтолозан і стабілізуючий агент, що вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, декстрану 40, лактози, мальтози, трегалози і сахарози, для отримання ліофілізованої стабілізованої фармацевтичної композиції на основі цефтолозану. У варіанті реалізації винаходу стабілізуючий агент вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, трегалози і сахарози. В другому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить стабілізований цефтолозан і стабілізуючий агент вибраний з групи, що складається з натрій хлориду, декстрану 40, лактози, мальтози, трегалози і сахарози, причому фармацевтична композиція через 3 дні при 70 °С містить по меншій мірі близько 70% першопочаткової кількості стабілізованого цефтолозану в фармацевтичній композиції.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується контейнер, що містить дозовану лікарську форму фармацевтичної композиції, що розроблена для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому фармацевтична композиція містить 1000 мг активного цефтолозану, L-аргінін, лимонну кислоту і біля 300-500 мг стабілізуючого агенту, вибраного з групи, що складається з натрій хлориду, трегалози і сахарози, при цьому фармацевтична композиція через 3 дні при 70 °С містить по меншій мірі близько 70% першопочаткової кількості активного цефтолозану в фармацевтичній композиції.

В цьому документі описані різноманітні композиції на основі цефтолозану. Одна стабілізована композиція на основі цефтолозану містить цефтолозан (наприклад, цефтолозану сульфат), L-аргінін, лимонну кислоту і стабілізуючий агент. Краще, щоб стабілізована композиція на основі цефтолозану містила 1000 мг активного цефтолозану, L-аргінін і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту. Ефективну стабілізуючу кількість можна легко визначити за допомогою ВЕРХ і випробування на стабільність, як описано в даному документі. Ефективна стабілізуюча кількість може бути ефективною для забезпечення: (1) залишкового вмісту цефтолозану, визначеного за допомогою ВЕРХ, по меншій мірі близько 51,2% (в тому числі, наприклад, по меншій мірі близько 70% і по меншій мірі близько 80%) через 3 дні при 70 °С і/або (2) зменшення чистоти цефтолозану, визначеного за допомогою ВЕРХ, на не більш як близько 5,11% (в тому числі, наприклад, зменшення на не більш як близько 5% або 4%) через 7 днів при 60 °С. Приклади ефективних стабілізуючих кількостей включають 100 мг – 500 мг стабілізуючого агенту на 1000 мг активного цефтолозану, або краще біля 300-500 мг стабілізуючого агенту на 1000 мг активного цефтолозану.

При відборі агентів, що стабілізують цефтолозан, несподівано було встановлено, що переважна кількість натрій хлориду може збільшувати стабільність цефтолозану, включаючи цефтолозан у формі цефтолозан сульфату. Наприклад, в одному з експериментів, композиція на основі цефтолозану, що містить 100 мг (біля 1,71 ммоль) натрій хлориду, на 100 мг (біля 0,15 ммоль) цефтолозану була більш стабільною порівняно з багатьма іншими композиціями на основі цефтолозану, що містять відомі стабілізуючі цукри, такі як фруктоза, ксиліт, сорбіт, глюкоза і D-маніт, і також стабільна, як інші композиції на основі цефтолозану, що містять також кількості деяких цукрів, таких як декстран 40, лактоза і мальтоза (див. Приклад 2). Цікаво, що

використання мальтози в композиції на основі цефтолозану приводило до значної кількості додаткових сполук (див. Приклад 3), що показано в додаткових дослідях.

Несподівано помічено, що фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і від 125 до 1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, демонструють кращу хімічну стабільність у часі і/або при нагріванні і меншу кількість додаткових сполук, ніж фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і меншу кількість натрій хлориду (тобто менше ніж 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану) (див., наприклад, Приклад 5). У конкретних варіантах реалізації винаходу, що представлені в даному документі, встановлено, що фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і від 125 до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, більш стабільні, ніж композиції, що містять цефтолозан і менш ніж 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану.

Композиції на основі цефтолозану, що містять 50-481 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, отримані так, як представлено в Таблиці 5, і досліджені на стабільність, як представлено у Прикладі 5. Цефтолозан був більш стабільним в композиціях, що містили по меншій мірі 125 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, що визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) шляхом знаходження співвідношення площ піків, отриманих для цефтолозану, порівняно з піками для інших сполук. (Якщо не вказане інше, ВЕРХ виміри, представлені в даному документі, отримані за допомогою колонки DevelosilODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °C)

У ході досліджень на стабільність у Прикладі 5, зразки цефтолозану, що містили 125 мг, 190 мг і 481 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, показали зменшення загальної чистоти цефтолозану, що визначена за допомогою ВЕРХ, по меншій мірі на 35% менше, ніж зниження загальної чистоти цефтолозану, що спостерігаються для складів, що містять 50 мг і 75 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану. Таким чином, композиції на основі цефтолозану, що містять по меншій мірі 125 мг або більше натрій хлориду по відношенню до фіксованої кількості цефтолозану, були на приблизно 35-90% більш стабільними, ніж порівняльні композиції на основі цефтолозану, що містили менше ніж 125 мг натрій хлориду (наприклад, зменшення цефтолозану (%) у зразку, що містить 75 мг натрій хлориду, було більше на близько 35%, ніж аналогічне зменшення цефтолозану у зразку, що містить 190 мг натрій хлориду). Додатково, зразки, отримані з композицій на основі цефтолозану, що містять 125 мг, 190 мг і 481 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, показали зменшення кількості цефтолозану, яке аж до близько 90% менше, ніж зменшення цефтолозану, що спостерігається для складів, що містять 50 мг або 75 мг натрій хлориду (наприклад, зменшення (%) цефтолозану у зразку, що містить 50 мг натрій хлориду було на близько 90 % більше, ніж аналогічне зменшення (%) цефтолозану у зразку, що містить 481 мг натрій хлориду).

Стабілізовані натрієм композиції на основі цефтолозану, що містять 125 мг або більше натрій хлориду по відношенню до фіксованої кількості 1000 мг активного цефтолозану, також містили більш низькі кількості додаткових речовин, які відповідають пікам 1 і 7 з характеристичними часами утримання, вимірними за допомогою ВЕРХ (див. Таблицю 1, в якій указані часи утримання, рівні близько 0,1 для піку 1 і близько 1,3 для піку 7 по відношенню до цефтолозану, виміряні за допомогою методики ВЕРХ Прикладу 1). Зокрема, ці композиції на основі цефтолозану, стабілізовані натрієм хлоридом, характеризувались зменшенням речовини, що відповідає піку 1, на близько 37-94%, і речовини, що відповідає піку 7, на близько 38-306% (визначено по відповідним площам піків у ВЕРХ) порівняно з композиціями на основі цефтолозану, що містять менше 125 мг натрій хлориду (наприклад, див. 7-денне дослідження стабільності у Прикладі 5). Посилаючись на данні у Таблиці 7 (Фіг.5), кількість сполуки, що відповідає піку 1 (визначено за допомогою ВЕРХ згідно прикладу 1), визначали по збільшенню (в %) піку 1 на хроматограмі протягом 7-денного дослідження на стабільність згідно Прикладу 5.

Зокрема, зразки, що містять 125 мг, 190 мг і 481 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, показали по меншій мірі 37% зменшення кількості сполуки, що відповідає піку 1, яке спостерігається для складів, що містять по меншій мірі 125 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, порівняно з композиціями з 50 мг або 75 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану (наприклад, збільшення (в %) піку 1 для зразку, що містить 75 мг натрій хлориду, було на близько 37% більше, ніж аналогічне зменшення кількості цефтолозану для зразку, що містить 190 мг натрій хлориду).

Додатково, композиції, що містять 125 мг, 190 мг і 481 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, показали практично 37% зменшення кількості сполуки, що відповідає

піку 1, яке спостерігається для складів, що містять по меншій мірі 125 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, по сравненню с композицией 50 мг или 75 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану(наприклад, збільшення (в %) піку 1 для зразка, що містить 50 мг натрій хлориду було на близько 94% більше, ніж аналогічне зменшення (в %) цефтолозану для зразку, що містить 481 мг натрій хлориду).

Склад фармацевтичних композицій можна вибрати так, щоб мінімізувати розклад лікарських речовин, що входять до їх складу, і отримати композицію, яка стабільна при різноманітних умовах зберігання.

В даному документі пропонуються фармацевтичні композиції, придатні для лікування бактеріальних інфекцій, що містять цефтолозан і натрій хлорид, причому натрій хлорид присутній в кількості, достатній для стабілізації цефтолозану. Також в даному документі представлені фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид, причому натрій хлорид присутній у кількості достатній для стабілізації цефтолозану. Краще, щоб ці фармацевтичні композиції містили менше додаткових речовин і були більш хімічно стабільними, а тому могли зберігатися протягом більш довгих періодів часу.

В одному варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 75% або вище через 3 дні при 70 °С. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 75% або вище через 3 дні при 70 °С. В деяких варіантах реалізації винаходу чистота цефтолозану в композиції складає 80% або вище, 85% або вище, 90% або вище, 95% або вище, 97% або вище або 99% або вище через 3 дні при 70 °С.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 94,8% або вище через 3 дні при 60 °С. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 94,8% або вище через 3 дні при 60 °С. В деяких варіантах реалізації винаходу чистота цефтолозану в композиції складає 95% або вище, 96% або вище, 97% або вище, 98% або вище або 99% або вище через 3 дні при 60 °С.

Ще в одному варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції зменшується на 3,1% або менше через 3 дні при 60 °С. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції зменшується на 3,1% або менше через 3 дні при 60 °С. В деяких варіантах реалізації винаходу чистота цефтолозану в композиції зменшується на 3,0% або менше, 2,5% або менше, 2,0% або менше, 1,5% або менше або 1% або менше через 3 дні при 60 °С.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить близько 1000 мг активного цефтолозану на 189 мг натрію із натрій хлориду і не більше ніж 0,03% домішки з ЧУ 63, що визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при часі утримання близько 63 хвилини, що визначено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (рН 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С, а фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що включає стадію ліофілізації водного розчину, що містить 189 мг натрію із натрій хлориду на

1000 мг активного цефтолозану у вигляді цефтолозан сульфату, для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану, і отримання фармацевтичної композиції із ліофілізованої композиції на основі цефтолозану.

В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить сумарно 1000 мг активного цефтолозану. В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, отримана за допомогою способу, що включає стадію ліофілізації водного розчину, що містить 189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану у формі цефтолозан сульфату, для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану.

В одному варіанті реалізації винаходу рН водного розчину складає від 5,0 до 7,0, наприклад від 6,0 до 7,0, а водний розчин додатково містить L-аргінін. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення і додатково містить лимонну кислоту. В іншому варіанті реалізації винаходу композиція являє собою дозовану лікарську форму в контейнері, що містить тазобактам і 189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану у формі цефтолозан сульфату.

В іншому варіанті реалізації винаходу водний розчин додатково містить L-аргінін і лимонну кислоту; рН водного розчину складає від 6,0 до 7,0 до ліофілізації; і фармацевтична композиція додатково містить тазобактам, змішаний з ліофілізованою композицією на основі цефтолозану.

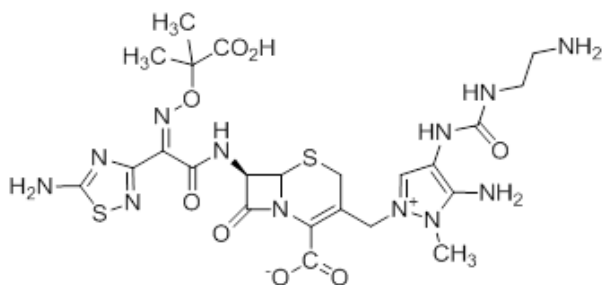
Ще в одному аспекті даного винаходу пропонується контейнер, що містить дозовану лікарську форму фармацевтичної композиції, розроблену для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому фармацевтична композиція містить 189 мг натрію із натрій хлориду і 1000 мг активного цефтолозану у формі цефтолозан сульфату.

В одному варіанті реалізації винаходу контейнер містить цефтолозан сульфат, тазобактам і натрій хлорид і не більше ніж 0,03% домішки ЧУ 63, що визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), з часом утримання близько 63 хвилини, що визначено за допомогою ВЕРХ з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (рН 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °С.,

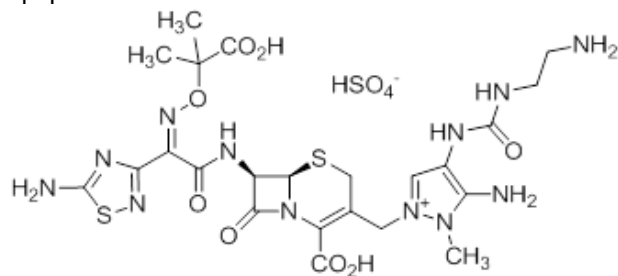
Як правило, антибіотичні композиції не містять натрій хлорид або містять тільки незначну кількість натрій хлориду. Наприклад, максипім (Maxipime®), який затверджено для пневмонії, емпіричної терапії для фебрильної нейтропенії, неускладнених або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, неускладнених інфекцій шкіри і підшкірної клітковини і ускладнених інтраабдомінальних інфекцій являє собою суху суміш цефепім гідрохлориду і L-аргініну, причому суміш не містить натрій хлориду. Цефазолін (Cefazolin®) для ін'єкцій, який затверджено для інфекцій дихальних шляхів, інфекцій сечовивідних шляхів, інфекцій шкіри і підшкірної клітковини, інфекцій жовчних шляхів, інфекцій кісток і суглобів, генітальних інфекцій, загальних гнійних інфекцій, ендокартиту і інтраопераційної профілактики, містить ліофілізований цефазолін натрію і не містить додаткових кількостей натрій хлориду. Крім того, роцефін (Rocephin®), який затверджено для інфекцій нижніх дихальних шляхів, гострого бактеріального отиту середнього вуха, інфекцій шкіри і підшкірної клітковини, інфекцій сечовивідних шляхів, неускладненої гонореї, запалювального захворювання тазових органів, бактеріального сепсису, інфекцій кісток і суглобів, інтраабдомінальних інфекцій, менінгіту і операційної профілактики, містить цефтриаксон натрію, який містить тільки 13,5 мг вільного натрію на 1000 мг цефтриаксона натрію, що відповідає близько 34 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтриаксона натрію, якщо вільний натрій знаходиться в формі натрій хлориду. Для порівняння, фармацевтичні композиції, представлені в даному документі (композиції, що містять цефтолозан і натрій хлорид, і композиції, що містять цефтолозан, тазобактам і натрій хлорид), містять великі кількості натрій хлориду, наприклад 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану.

Цефтолозан

Сполука 5-аміно-4-[[2-аміноетил]карбамоїл]аміно}-2-[[6R,7R)-7-[[2Z)-2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(1-карбокси-1-метилетокси)іміно]ацетил]аміно}-2-карбокси-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл]метил}-1-метил-1Н-піразолію моносольфат (також відомий як цефтолозану сульфат, FR264205, «СХА-101») являє собою цефалоспорин (представлений нижче), синтез якого описаний в патенті США № 7129232, причому сполука також має назву 7β-[(Z)-2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-(1-карбокси-1-метилетоксиіміно)ацетамідо]-3-{3-аміно-4-[3-(2-аміноетил)уреїдо]-2-метил-1-піразолію}метил-3-цефем-4-карбоксилат. Цефтолозан має хімічну формулу, представлену нижче, і реєстраційний номер CAS 689293-68-3. «Цефтолозан» може бути у вигляді солі, цефтолозан сульфату.



Цефтолозан



Цефтолозан сульфат

5 Якщо в даному документі не вказане інше, фраза «1000 мг цефтолозану» або «1 г цефтолозану» відноситься до кількості цефтолозану, що містить еквівалентну масу вільної основи цефтолозану, у формі вільної основи або у формі будь-якої іншої підходящої солі за необхідністю. Наприклад, композиція, що містить 1000 мг цефтолозану у формі твердого

10 цефтолозан сульфату, має включати більш ніж 1000 мг речовини (наприклад, через по меншій мірі додаткову масу протиіону сульфату). Краще, щоб цефтолозан був присутнім у формі цефтолозан сульфату. Якщо композиція на основі цефтолозан сульфату містить «1000 мг цефтолозану», то вона містить кількість цефтолозан сульфату, еквівалентну 1000 мг цефтолозану у формі вільної основи. Наприклад, як показано у Таблиці 29, 1147 мг цефтолозан сульфату відповідає 1000 мг цефтолозану у формі вільної основи.

15 В іншому варіанті реалізації винаходу «1000 мг цефтолозану» відноситься до кількості цефтолозану, яку вважають біоеквівалентною згідно Управлінню по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), тобто для якої 90%-й ДІ (довірчий інтервал) відносної середньої C_{max} , $AUC(0-t)$ і $AUC(0-\infty)$ знаходяться в інтервалі від 80,00% до 125,00% значення характеристики для складу порівняння натщесерце (див: "Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations". Центр по оцінці і дослідженню лікарських засобів, Управління по санітарному

20 нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США, 2003).

«Активний цефтолозан» відноситься до активної частини солі цефтолозану, тобто вільної основи форми цефтолозану.

25 При використанні в даному документі, «від 125 до 1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану» відноситься до співвідношенню натрій хлориду до форми цефтолозану, еквівалентної вільній основі. Наприклад, «від 125 до 1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану» включає від 62,5 до 500 мг натрій хлориду на 500 мг цефтолозану, а також, наприклад, від 25 до 200 мг натрій хлориду на 200 мг цефтолозану і т.д.

30 В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить цефтолозан, як описано в даному документі.

II. Цефтолозан в присутності тазобактаму

Відмічено, що фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан, тазобактам і від 125 до 1000 мг натрій хлориду на грам цефтолозану, демонструють більш високу хімічну стабільність і менше додаткових сполук, ніж фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам, але менше натрій хлориду (див., наприклад, Приклад 8). У конкретних варіантах реалізації винаходу, представлених у даному документі, встановлено, що фармацевтичні композиції, що

містять цефтолозан, тазобактам і від 125 до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, є більш стабільними, ніж композиції, що містять цефтолозан, тазобактам і менше ніж 125 мг натрій хлориду на грам цефтолозану.

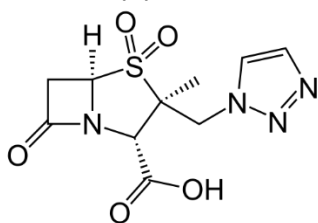
Додавання великих кількостей натрій хлориду до композицій СХА-201 (наприклад, 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану) також перешкоджає утворенню деяких додаткових сполук. Додавання близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану до композиції СХА-201 також перешкоджає утворенню деяких додаткових сполук. Наприклад, в одному досліді, для композицій СХА-201, що містять 125-481 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, спостерігалась зменшена кількість сполуки з часом утримання 63 хв («ЧУ 63») через три місяці при 25 °С (див. ВЕРХ виміри, представлені у Прикладі 8А).

Отже, в одному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан, тазобактам і 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан, тазобактам і близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан, тазобактам і 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 94,9% або вище через 3 дні при 60 °С. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан, тазобактам і близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, причому чистота цефтолозану в композиції складає 94,9% або вище через 3 дні при 60 °С. У деяких варіантах реалізації винаходу чистота цефтолозану в композиції складає 95% або вище, 96% або вище, 97% або вище, 98% або вище або 99% або вище через 3 дні при 60 °С.

Тазобактам

Сполука

(2S,3S,5R)-3-метил-7-оксо-3-(1H-1,2,3-тріазол-1-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонової кислоти 4,4-діоксид (також відомий як тазобактам) являє собою інгібітор β-лактамази з наступною структурою:



Як використовується в даному документі, тазобактам може бути у формі вільної кислоти, солі з натрієм, солі з аргініном або у формі гідрату або сольвату. Фрази «250-750 мг тазобактаму», «250-700 мг тазобактаму», «300-700 мг тазобактаму», «300-650 мг тазобактаму», «350-650 мг тазобактаму», «350-600 мг тазобактаму», «400-600 мг тазобактаму», «400-550 мг тазобактаму», «450-550 мг тазобактаму» або «близько 500 мг тазобактаму» відносяться до кількості тазобактаму, що містить еквівалентну масу тазобактаму у вигляді вільної кислоти, представленого у формі вільної кислоти або будь-якої підходящої солі. Наприклад, композиція, що містить 500 мг тазобактаму у формі твердого натрій тазобактамату, має містити більше ніж 500 мг речовини (наприклад, по меншій мірі із-за додаткової маси проти іону натрію). Наприклад, як показано в Таблиці 29, 537 мг натрій тазобактамату відповідає 500 мг тазобактаму у формі вільної кислоти. Краще, щоб тазобактам був присутнім у формі натрій тазобактамату. Якщо композиція натрій тазобактамату містить «500 мг тазобактаму», то вона включає кількість натрій тазобактамату, що містить 500 мг тазобактаму у формі вільної кислоти.

У варіанті реалізації винаходу тазобактам являє собою стерильний порошок натрій тазобактамату. Ще в одному додатковому варіанті реалізації винаходу стерильний порошок натрій тазобактамату отримано за допомогою нейтралізації тазобактаму у формі кислоти натрій гідрокарбонатом з наступною ліофілізацією.

5 При використанні в даному документі, термін «активний тазобактам» відноситься до активної частини солі тазобактаму, тобто тазобактаму у вигляді вільної кислоти.

В деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичні композиції додатково містять натрій тазобактамат у кількості, еквівалентній 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти у формі ліофілізованого порошку на 1000 мг цефтолозану (безводного, у вигляді вільної основи).

10 III. Рідкі фармацевтичні композиції або склади

В іншому аспекті даного винаходу пропонується рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії), що містить цефтолозан і тазобактам, причому композиція придатна для внутрішньовенного введення. В одному варіанті реалізації винаходу композиція додатково містить 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В іншому варіанті реалізації винаходу композиція додатково містить 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії) отримана розчиненням композиції на основі цефтолозану і тазобактаму в стерильній воді/або стерильному ізотонічному розчині натрій хлориду з наступним розведенням водою і/або стерильним ізотонічним розчином натрій хлориду. В варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії) отримана розчиненням композиції на основі цефтолозану і тазобактаму у стерильному ізотонічному розчині натрій хлориду з наступним розведенням стерильним ізотонічним розчином натрій хлориду. В іншому варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії) характеризується осмольністю між близько 300 мосмоль/кг і близько 900 мосмоль/кг, включаючи склади для ін'єкцій з осмольністю від 350-900 мосмоль/кг до 350-800 мосмоль/кг, 400-500 мосмоль/кг і 500-600 мосмоль/кг. В додатковому варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії), що містить 1000 мг активного цефтолозану і 500 мг активного тазобактаму (у вигляді фармацевтично прийнятних солей) характеризується осмольністю в інтервалі між близько 400 мосмоль/кг і 500 мосмоль/кг (наприклад, 446-478 мосмоль/кг, 440-480 мосмоль/кг, 420-490 мосмоль/кг). В додатковому варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії), що містить 2000 мг активного цефтолозану і 1000 мг активного тазобактаму (у вигляді фармацевтично прийнятних солей) характеризується осмольністю в інтервалі між близько 500 мосмоль/кг і 650 мосмоль/кг. Ще в одному додатковому варіанті реалізації винаходу рідка фармацевтична композиція (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії) характеризується осмольністю, яка менше ніж близько 600 мосмоль/кг (наприклад, 290-610 мосмоль/кг, 350-605 мосмоль/кг, 550-605 мосмоль/кг, 589-604 мосмоль/кг). В іншому варіанті реалізації винаходу в рідкій фармацевтичній композиції, що містить цефтолозан і тазобактам (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії), встановлюють рН від 5 до 7. В додатковому варіанті реалізації винаходу в рідкій фармацевтичній композиції, що містить цефтолозан і тазобактам (наприклад, розчин для внутрішньовенної інфузії), встановлюють рН близько 6.

В одному варіанті реалізації винаходу способи додатково включають розчинення ліофілізованої суміші в водному розчиннику, так що отриманий розчин придатний для інфузії. Суміш можна розчиняти в розчині натрій хлориду і/або стерильній воді для ін'єкцій.

Способи отримання фармацевтичних композицій, що містять цефтолозан і натрій хлорид

Фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту, можна отримати за допомогою ліофілізації. Як відомо спеціалістам в даній області техніки, ліофілізація являє собою процес сушки сублімацією, в якому вода сублімується із замороженого розчину однієї або більше розчинених речовин. Конкретні способи ліофілізації описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, Eighteenth Edition, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990). Фармацевтичну композицію, що містить цефтолозан, можна отримати шляхом додавання стабілізуючої кількості натрій хлориду в фіксованому співвідношенні до цефтолозану в водному розчині до ліофілізації, після чого ліофілізувати розчин, для отримання ліофілізованої композиції, що містить натрій хлорид і цефтолозан.

Зокрема, фармацевтичні антибіотичні композиції можуть містити стабілізований цефтолозан сульфат, отриманий за допомогою способу, що включає стадії ліофілізації водного розчину, що містить цефтолозан і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агента, причому

ефективна стабілізуюча кількість стабілізуючого агенту складає близько 100-500 мг (Краще, 300-500 мг) стабілізуючого агенту на 1000 мг активного цефтолозану у водному розчині до ліофілізації. Терапевтично ефективну кількість цефтолозану (наприклад, цефтолозан сульфату) і ефективну стабілізуючу кількість стабілізуючого агенту можна розчинити у водному розчині, який можна ліофілізувати для отримання стабілізованої фармацевтичної композиції на основі цефтолозану.

Спосіб може додатково включати наступні стадії: (1) отримання розчину, що містить натрій хлорид і цефтолозан або його сіль, за яким слідує ліофілізація розчину; і (2) об'єднання ліофілізованого цефтолозану з іншими компонентами (наприклад, інгібітором β -лактамази, таким як тазобактам, або ліофілізованим інгібітором β -лактамази, таким як ліофілізований тазобактам), щоб отримати фармацевтичну композицію. Отримана фармацевтична композиція може являти собою порошок для розчинення для отримання ін'єкційної фармацевтичної композиції, яку можна внутрішньовенно ввести пацієнту. Ще в одному додатковому варіанті реалізації винаходу спосіб включає додавання 189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану у водному розчині, наступну ліофілізацію розчину для отримання ліофілізованого матеріалу, що містить натрій хлорид і цефтолозан сульфат в співвідношенні, ефективному для отримання продукту з менш ніж 0,03% домішки з ЧУ63, що виявлено за допомогою ВЕРХ в Прикладі 2.

А. Змішування

В інших варіантах реалізації винаходу фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан, можна отримати за допомогою способів, що включають наступні стадії: (1) додавання стабілізуючої кількості натрій хлориду до цефтолозану з наступною необов'язковою спільною ліофілізацією або сушкою розпиленням цефтолозану і натрій хлориду; і (2) об'єднання продукту, отриманого на стадії (1), з іншими компонентами. Наприклад, продукт, отриманий на стадії (1), можна об'єднати з інгібітором β -лактамази, таким як тазобактам (CAS#: 89786-04-9), авібактам (CAS# 1192500-31-4), сульбактам (CAS# 68373-14-8) і/або клавуланат (CAS# 58001-44-8). Для отримання фармацевтичної композиції інгібітор бета-лактамази можна включати в кристалічний або аморфний формі, такий як ліофілізований тазобактам або кристалічний тазобактам (наприклад, патент США № 8476425 і 5763603).

Фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам із зменшеним або навіть невизначуваним рівнями сполуки з ВЧУ 1,22 (наприклад, включаючи рівні сполуки з ВЧУ 1,22, які неможливо визначити за допомогою ВЕРХ згідно Прикладу 1 і/або містять менше ніж 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% по масі; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15% за результатами ВЕРХ згідно Прикладу 1) можна отримати змішуванням першої композиції, що містить терапевтично ефективну кількість цефтолозану без тазобактаму, із другою композицією, що містить терапевтично ефективну кількість тазобактаму без цефтолозану, щоб отримати змішану фармацевтичну композицію.

Без бажання бути пов'язаним з якою-небудь теорією, сполука з ВЧУ 1,22 може утворюватися за реакцією між цефтолозаном і формілоцтовою кислотою, побічним продуктом тазобактаму, як представлено у Marunaka et al. (Chem. Pharm. Bull. 1988, Vol. 36 (11), pp. 4478-4487).

Фіг. 1 являє собою графічну схему, що ілюструє стадії отримання композиції СХА-201, що містить цефтолозан (іменований СХА-101) і тазобактам з використанням способу змішування, причому цефтолозан і тазобактам ліофілізовані окремо до змішування, як описано в даному документі.

Композицію на основі цефтолозану (першу) можна отримати при відсутності тазобактаму, отримуючи перший водний розчин, що містить цефтолозан сульфат та інші компоненти, в тому числі допоміжні речовини, стабілізатори, добавки, що регулюють рН (наприклад, буферні розчини) і тому подібне. Приклади таких додаткових компонентів включають натрій хлорид, лимонну кислоту і L-аргінін. Наприклад, використання натрій хлориду приводить до підвищеної стабільності; L-аргінін використовується для регулювання рН водного розчину (наприклад, до рН 6-7) і збільшення розчинності цефтолозану; а лимонна кислота використовується для попередження зміни кольору препарату, внаслідок її здатності утворювати хелати з іонами металів. Бажано, щоб перший водний розчин містив близько 125 мг - 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану. Цефтолозан можна включати у вигляді такої кількості цефтолозан сульфату формули (I), яка містить по меншій мірі близько 1000 мг активного цефтолозану. Після чого водний розчин (перший) ліофілізують для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану, яку об'єднують з тазобактамом, наприклад ліофілізованим тазобактамом (наприклад, ліофілізованим натрій тазобактамом) або кристалічним тазобактамом.

Композицію тазобактаму (другу) можна приготувати без цефтолозану, отримуючи другий розчин, що містить тазобактам. Тазобактам можна включати у кількості, еквівалентній близько 500 мг активного тазобактаму на 1000 мг активного цефтолозану (тобто масове співвідношення активного тазобактаму до активного цефтолозану складає 1:2). Якщо не вказане інше, тазобактам може бути у формі вільної кислоти, натрієвої солі, солі з аргініном або у формі гідрату або сольвату. В одному варіанті реалізації винаходу тазобактам в (другій) композиції на основі тазобактаму являє собою тазобактам у формі кислоти, і друга композиція додатково містить натрій гідрокарбонат або натрій гідроксид. Ліофілізація тазобактаму у присутності натрій гідрокарбонату або натрій гідроксиду приводить до ліофілізованому натрій тазобактамату, який потім можна додатково змішати з (першою) ліофілізованою композицією на основі цефтолозану.

Фармацевтичні композиції з зменшеними або невизначуваними кількостями сполуки з ВЧУ 1,22 можна отримати за допомогою ліофілізації цефтолозану без формілоцтової кислоти і/або тазобактаму в умовах, які перешкоджають утворенню сполуки з ВЧУ 1,22 (наприклад, Приклад 9). Присутність сполуки з ВЧУ 1,22 можна виявити за допомогою ВЕРХ (наприклад, Приклади 1, 6 і 7). Конкретні способи ліофілізації описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, Eighteenth Edition, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990). Утворення сполуки формули (III) можна уникнути запобіганням реакції цефтолозану і формілоцтової кислоти. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку формули (III) можна виключити, окремо ліофілізуючи цефтолозан сульфат і тазобактам в окремих розчинах, з наступним змішуванням ліофілізованих композицій для отримання фармацевтичної композиції.

В одному аспекті винаходу, антибіотичні фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам з менш ніж 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, що визначено за допомогою ВЕРХ, сполуки формули (III), отримують за допомогою способу, що включає стадії: (а) ліофілізації цефтолозану при відсутності тазобактаму для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і (b) змішування ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з композицією, що містить тазобактам, в умовах, придатних для досягнення вищезгаданих рівнів чистоти, наприклад, змішуванням з кристалічним тазобактамом або ліофілізованим тазобактамом.

В іншому аспекті винаходу, антибіотичні фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам з менш ніж близько 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, що визначено за допомогою ВЕРХ, сполуки формули (III), отримують за допомогою способу, що включає стадії: (а) ліофілізації тазобактаму при відсутності цефтолозану, для отримання ліофілізованої композиції на основі тазобактаму і (b) змішування ліофілізованої композиції на основі тазобактаму з композицією, що містить цефтолозан (наприклад, ліофілізований цефтолозан сульфат).

В третьому аспекті винаходу, антибіотичні фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан і тазобактам з менш ніж близько 0,15%, 0,10%, 0,05% або 0,03% за масою; або 0,03-0,05%, 0,03-0,1% або 0,03-0,15%, що визначено за допомогою ВЕРХ, сполуки формули (III), отримують за допомогою способу, що включає стадії: (а) ліофілізації тазобактаму при відсутності цефтолозану для отримання ліофілізованої композиції на основі тазобактаму, (b) ліофілізації цефтолозану при відсутності тазобактаму для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і (c) змішування ліофілізованої композиції на основі тазобактаму з ліофілізованою композицією на основі цефтолозану.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (III), цефтолозан і тазобактам, можна розробити для лікування інфекцій за допомогою парентерального введення (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне введення). Фармацевтичні композиції можуть додатково містити допоміжні речовини, стабілізатори, речовини, що регулюють рН (наприклад, буферні розчини) і тому подібне. Приклади таких додаткових компонентів включають натрій хлорид, лимонну кислоту і L-аргінін. Наприклад, використання натрій хлориду приводить до підвищеної стабільності; L-аргінін використовується для регулювання рН водного розчину і збільшення розчинності цефтолозану; а лимонна кислота використовується для запобігання зміни кольору препарату, внаслідок її здатності утворювати хелати з іонами металів. В одному конкретному варіанті реалізації винаходу фармацевтичні композиції, представлені в даному документі, розроблені для введення за допомогою внутрішньовенної ін'єкції або інфузії.

Інші фармацевтичні антибіотичні композиції можуть містити цефтолозану сульфат і сполуку формули (III). Наприклад, в даному документі представлені фармацевтичні композиції, що містять 0,13%, 0,15%, 0,30%, 0,38%, 0,74% або 0,97% сполуки формули (III). Фармацевтичні антибіотичні композиції можуть бути у вигляді дозованої лікарської форми (наприклад, в контейнері). Дозовану лікарську форму можна розчинити в фармацевтично прийнятному носії, а

потім ввести внутрішньовенно. Дозована лікарська форма містить 1000 мг активного цефтолозану і 500 мг тазобактаму, як правило, 1000 мг активного цефтолозану у вигляді цефтолозан сульфату і 500 мг активного тазобактаму у вигляді натрій тазобактамату, аргіназу або вільної кислоти. Дозовані лікарські форми зазвичай зберігають в контейнерах.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується дозована лікарська форма фармацевтичної композиції, що містить 1000 мг цефтолозану і 500 мг тазобактаму; фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому фармацевтична композиція містить цефтолозан сульфат і тазобактам, отримані за допомогою способу, що включає стадії: ліофілізації водного розчину для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану, причому водний розчин містить воду, цефтолозан сульфат, 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану в водному розчині, кількість L-аргініну, що забезпечує рН 6-7 в розчині до ліофілізації; і змішування ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з ліофілізованою композицією на основі тазобактаму в співвідношенні близько 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти на 1000 мг активного цефтолозану, щоб отримати дозовану лікарську форму.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою контейнер, що містить дозовану лікарську форму фармацевтичної композиції, розроблену для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів. Контейнер можна отримати за допомогою способу, що включає стадії: а) ліофілізації водного розчину, що містить 189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану у формі цефтолозан сульфату, що додатково містить лимонну кислоту і L-аргінін, для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; і b) заповнення контейнера достатньою кількістю ліофілізованої композиції, для отримання дозованої лікарської форми, що містить 189 мг натрію із натрій хлориду і 1000 мг активного цефтолозану у формі цефтолозан сульфату. В одному аспекті винаходу рН водного розчину складає від 6,0 до 7,0. В іншому аспекті винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення шляхом розчинення фармацевтичної композиції в контейнері (наприклад, 10 мл розчинника, такого як вода для ін'єкцій або ізотонічний розчин натрій хлориду) і наступного додавання розчиненої фармацевтичної композиції до носія для ін'єкції (наприклад, близько 100 мл ізотонічного розчину натрій хлориду або другого фармацевтично прийнятного носія для внутрішньовенного введення). В деяких випадках в контейнер також додають тазобактам (наприклад, ліофілізований тазобактам, такий як натрій тазобактамат). Іще в одному аспекті винаходу фармацевтична композиція являє собою рідку композицію, що містить 189 мг натрію із натрій хлориду, 1000 мг активного цефтолозану і тазобактам у кількості, еквівалентній близько 500 мг тазобактаму у вигляді кислоти на 1000 мг активного цефтолозану, розроблену для парентерального введення, а рН водного розчину складає від 6,0 до 7,0.

Фармацевтична композиція в контейнері може також представляти собою готовий лікарський препарат цефтолозану/тазобактаму для ін'єкцій, 1000 мг/500 мг. Вона являє собою комбінацію двох стерильних активних порошків, призначених для розчинення і внутрішньовенної інфузії, в одному контейнері. В варіанті реалізації винаходу готовий лікарський препарат отримують перетворенням цефтолозан сульфату в стерильний проміжний порошок (композицію) для готового лікарського препарату, що містить допоміжні речовини: лимонну кислоту, натрій хлорид і L-аргінін. Це можна здійснити за допомогою ліофілізації, як представлено в даному документі. Лікарська субстанція натрій тазобактамату може бути у формі стерильного порошку без будь-яких допоміжних речовин. Лікарську субстанцію натрій тазобактамату можна ліофілізувати, висушити розпиленням або використовувати у вигляді кристалічної речовини. Потім готовий лікарський препарат отримують шляхом послідовного заповнення одного контейнера двома порошками (наприклад, двома окремо ліофілізованими порошками лікарських засобів) в стерильних умовах.

У варіанті реалізації винаходу контейнер з цефтолозаном/тазобактамом для ін'єкцій містить приблизно 2255 мг стерильної порошкової композиції на основі цефтолозану, що містить 1147 мг цефтолозан сульфату, що еквівалентно 1000 мг цефтолозану у вигляді вільної основи, а також приблизно 537 мг стерильної лікарської субстанції натрій тазобактамату, що еквівалентно 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти. Перед введенням вміст контейнеру розчиняють в 10 мл стерильного 5% розчину декстрази для ін'єкцій (згідно фармакопеї США), водою для ін'єкцій або 0,9% розчином натрій хлориду для ін'єкцій (згідно фармакопеї США), потім для введення вміст контейнеру додатково розбавляють в інфузному мішку 0,9% розчином натрій хлориду для ін'єкцій (фармакопея США) або 5% розчином декстрази для ін'єкцій (фармакопея США). Складові представлені в Таблиці 29.

Фармацевтична композиція може містити цефтолозан сульфат і тазобактам у кількості, еквівалентній 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму, і від 0,03% до 0,15% за результатами ВЕРХ сполуки формули (III), яку можна виявити по часу утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм, рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і температурі термостату 45 °С. В деяких випадках фармацевтична композиція може додатково містити від 125 мг до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану і L-аргінін. Тазобактам в композиції може бути у формі натрій тазобактамату.

В одному варіанті реалізації способів отримання, об'єднували 125-500 мг натрій хлориду з 1000 мг цефтолозану. В іншому варіанті реалізації способів отримання, об'єднувана кількість натрій хлориду складає 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В другому варіанті реалізації способів отримання, об'єднувана кількість натрій хлориду складає близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану.

В іншому варіанті способів отримання, спосіб додатково включає ліофілізацію цефтолозану при відсутності тазобактаму. Ще в одному варіанті реалізації спосіб може додатково включати ліофілізацію тазобактаму при відсутності цефтолозану.

Отже, в одному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і тазобактам, причому композиція містить менше ніж 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,25%, 0,2%, 0,15%, 0,1% або 0.05% за масою сполуки с ВЧУ 1,22. В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить цефтолозан і тазобактам, причому композиція містить менше ніж 0,1% за масою сполуки з ВЧУ 1,22. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить менше ніж 0,05% за масою сполуки з ВЧУ 1,22. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить менше ніж 0,15% за масою сполуки з ВЧУ 1,22. Ще в одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить невизначувану кількість сполуки з ВЧУ 1,22, що визначено за допомогою ВЕРХ.

На відміну від цього більша кількість сполуки з ВЧУ 1,22 була знайдена в композиціях на основі цефтолозану і тазобактаму, які отримані спільною ліофілізацією, тобто цефтолозан і тазобактам об'єднували і спільно ліофілізували, на противагу окремо ліофілізованим і змішаним разом (див., наприклад, Приклади 7 і 10).

В одному аспекті даного винаходу пропонується антибактеріальна фармацевтична композиція, що містить цефтолозан сульфат і тазобактам в співвідношенні 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму, причому фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що включає стадії: ліофілізації першого водного розчину при відсутності тазобактаму, причому перший розчин містить цефтолозан сульфат до ліофілізації, для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; і змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з тазобактамом для отримання антибактеріальної композиції, що містить менше 0,13% за результатами ВЕРХ сполуки формули (III) (сполуки з ВЧУ 1,22), яку можна виявити при часі утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою рідинної хроматографії з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм, рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (pH 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і температурі термостату 45 °С.

В одному варіанті реалізації винаходу антибактеріальна композиція містить менше 0,03% сполуки формули (III), що визначено за допомогою ВЕРХ. В іншому варіанті реалізації винаходу перший водний розчин додатково містить L-аргініну кількості, ефективний для доведення pH першого водного розчину до 6-7 перед ліофілізацією, щоб отримати першу ліофілізовану композицію на основі цефтолозану.

В іншому варіанті реалізації винаходу антибактеріальна фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що додатково включає стадії: ліофілізації другого розчину, що містить тазобактам при відсутності цефтолозану, що дає другу ліофілізовану композицію на основі тазобактаму; і змішуванні першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і другої ліофілізованої композиції на основі тазобактаму для отримання антибактеріальної композиції.

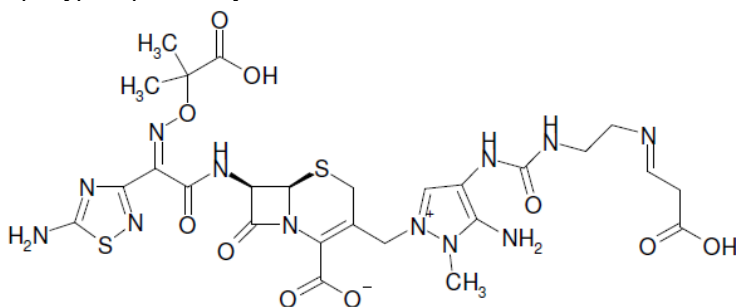
В іншому варіанті реалізації винаходу тазобактам у другому розчині являє собою тазобактам у формі кислоти, який ліофілізують в присутності натрій гідрокарбонату, щоб отримати другий ліофілізований розчин тазобактаму.

В іншому варіанті реалізації винаходу перший водний розчин містить L-аргінін у кількості, ефективній для створення рН близько 5-7, наприклад 6-7. В іншому варіанті реалізації винаходу перший водний розчин містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану.

В іншому варіанті реалізації винаходу перший водний розчин додатково містить лимонну кислоту. В іншому варіанті реалізації винаходу перший водний розчин складається із цефтолозан сульфату, лимонної кислоти, натрій хлориду, L-аргініну і води.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується дозована лікарська форма фармацевтичної композиції, розроблена для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому фармацевтична композиція містить цефтолозан сульфат і тазобактам в співвідношенні 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму; фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що включає стадії: ліофілізації першого водного розчину при відсутності тазобактаму, причому перший водний розчин містить цефтолозан сульфат, 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану, при рН 6-7 до ліофілізації, для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; ліофілізації другого розчину, що містить тазобактам при відсутності цефтолозану, для отримання другої ліофілізованої композиції на основі тазобактаму; і змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і другої ліофілізованої композиції на основі тазобактаму, для отримання антибактеріальної композиції.

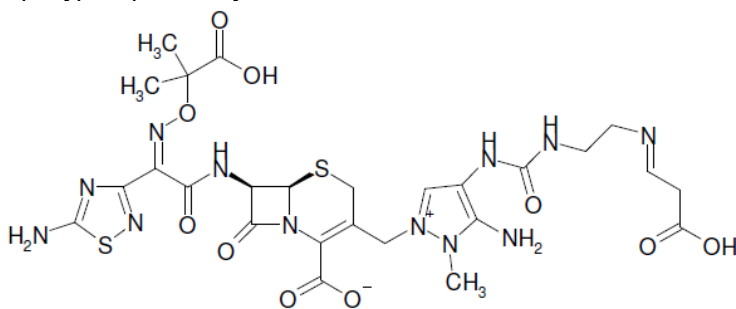
В іншому варіанті реалізації винаходу дозована лікарська форма містить сумарно не більше ніж 0,03% за результатами ВЕРХ сполуки формули (III), що можна виявити при часі утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм, рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (рН 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °C.



(III)

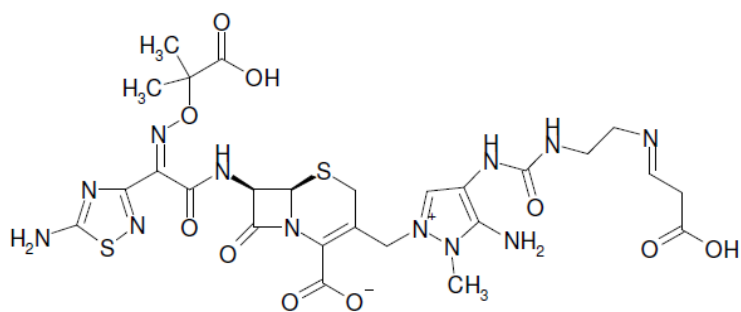
В іншому варіанті реалізації винаходу дозована лікарська форма містить сумарно 1000 мг активного цефтолозану і сумарно 500 мг активного тазобактаму.

В іншому варіанті реалізації винаходу дозована лікарська форма містить сумарно не більше ніж 0,03% за результатами ВЕРХ сполуки формули (III), що можна виявити при часі утримання по відношенню до цефтолозану 1,22 за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки Develosil ODS-UG-5; 5 мкм; 250 x 4,6 мм, рухома фаза – буферний розчин натрій перхлорату (рН 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв і температурі термостату 45 °C



(III)

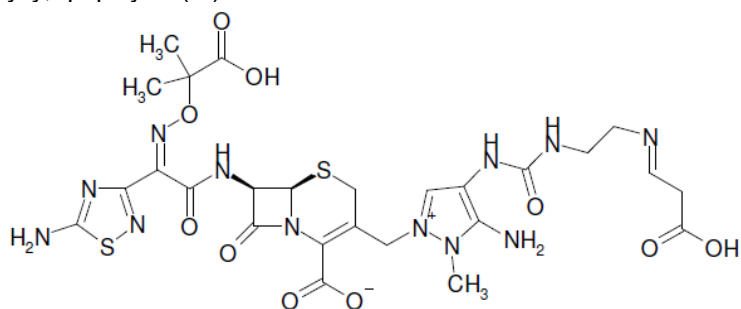
В іншому аспекті даного винаходу пропонується сполука, формули (III):



(III);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 Ще в одному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить сполуку, формули (III):



(III);

або її фармацевтично прийнятну сіль.

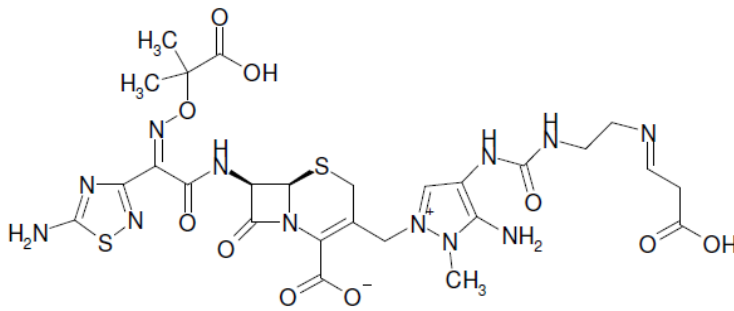
10 В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить цефтолозан сульфат. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить тазобактам.

15 В іншому варіанті реалізації винаходу сполука формули (III) отримана за допомогою способу, що включає стадію приведення в контакт цефтолозану і формілоцтової кислоти для отримання сполуки формули (III). В іншому варіанті реалізації винаходу сполуку формули (III) отримано за допомогою способу, що включає стадію приведення в контакт цефтолозану і тазобактаму у вигляді кислоти для отримання сполуки формули (III).

В іншому варіанті реалізації винаходу сполука формули (III) отримана за допомогою способу, що включає стадії: отримання водного розчину, що містить цефтолозан і тазобактам у вигляді кислоти; і ліофілізації водного розчину для отримання ліофілізованої композиції, що містить сполуку формули (III). В іншому варіанті реалізації винаходу водний розчин містить цефтолозан сульфат і тазобактам у вигляді кислоти в масовому співвідношенні 2:1 між кількістю активного цефтолозану і кількістю тазобактаму у вигляді кислоти. В іншому варіанті реалізації винаходу водний розчин містить натрій хлорид, цефтолозан сульфат, тазобактам у вигляді кислоти і L-аргінін.

25 В іншому варіанті реалізації винаходу водний розчин має рН близько 5,0-7,0, наприклад від 6,0 до 7,0. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення. В іншому варіанті реалізації винаходу сполука формули (III) отримана за допомогою способу, що додатково включає стадію проведення очистки ліофілізованої композиції за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), щоб виділити сполуку формули (III).

30 В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить близько 0,13-0,97% сполуки формули (III). В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить до близько 0,15% сполуки формули (III). В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (III):



(III),

при цьому сполука формули (III) отримана за допомогою способу, що включає стадії: отримання водного розчину, що містить тазобактам у вигляді кислоти і цефтолозан сульфат у кількості, еквівалентній 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг тазобактаму у вигляді кислоти в водному розчині; ліофілізації водного розчину, отриманого на стадії (а), для отримання ліофілізованої композиції, що містить сполуку формули (III); і отримання ліофілізованої композиції у вигляді фармацевтичної композиції для парентеральної доставки.

В одному варіанті реалізації винаходу рН водного розчину складає від 5,0 до 7,0, наприклад від 6,0 до 7,0. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, розроблена для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому фармацевтична композиція містить сполуку формули (III) в ліофілізованій композиції, отриманій за допомогою ліофілізації водного розчину, що містить тазобактам і кількість цефтолозан сульфату, що включає 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг тазобактаму у вигляді кислоти.

В. Спільна ліофілізація

В одному аспекті даного винаходу пропонується спосіб отримання композиції, що містить цефтолозан і натрій хлорид, що включає об'єднання натрій хлориду з цефтолозаном, причому об'єднують 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, а потім ліофілізують суміш натрій хлориду і цефтолозану. В даному документі цей спосіб називають «спільною ліофілізацією». В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб отримання композиції, що містить натрій хлорид, тазобактам і цефтолозан, що включає об'єднання натрій хлориду, тазобактаму і цефтолозану, причому об'єднують 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, потім ліофілізують суміш натрій хлориду, тазобактаму і цефтолозану.

Також в даному документі пропонується спосіб отримання фармацевтичної композиції, що містить натрій хлорид, цефтолозан і тазобактам, що включає об'єднання натрій хлориду, тазобактаму і цефтолозану, а потім сушку розпиленням суміші натрій хлориду, цефтолозану і тазобактаму.

Фіг. 2 являє собою графічну схему, що ілюструє стадії отримання композиції СХА-201, що містить цефтолозан (іменований СХА-101) і тазобактам з використанням способу спільної ліофілізації, як описано в даному документі.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить стабілізований цефтолозан сульфату, отриманий за допомогою способу, що включає ліофілізацію водного розчину, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду і кількість цефтолозан сульфату, еквівалентну 1000 мг активного цефтолозану для отримання ліофілізованої стабілізованої композиції цефтолозан сульфату.

В одному варіанті реалізації винаходу стабілізований цефтолозан отриманий за допомогою ліофілізації натрій хлориду і цефтолозан сульфату з L-аргініном. В іншому варіанті реалізації винаходу стабілізований цефтолозан отриманий шляхом ліофілізації водного розчину, що має рН близько 5,0-7,0, наприклад від 6,0 до 7,0.

В іншому варіанті реалізації винаходу стабілізований цефтолозан отримано шляхом ліофілізації натрій хлориду і цефтолозан сульфату з L-аргініном і лимонною кислотою. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення. В іншому варіанті реалізації винаходу композиція являє собою дозовану лікарську форму в контейнері, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду, 1000 мг цефтолозану у формі цефтолозан сульфату і L-аргінін. В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція розроблена для парентерального введення. В іншому варіанті реалізації винаходу рН водного розчину складає від 6,0 до 7,0.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується контейнер, що містить фармацевтичну композицію на основі стабілізованого цефтолозан сульфату, отриману за допомогою способу, що включає стадії: ліофілізації водного розчину, що містить від 125 мг до 500 мг натрій хлориду з кількістю цефтолозан сульфату, еквівалентній 1000 мг активного цефтолозану, для отримання ліофілізованої композиції на основі стабілізованого цефтолозан сульфату; заповнення контейнеру ліофілізованою композицією на основі стабілізованого цефтолозану.

IV. Виробництво з запобіганням перехресного забруднення

У нещодавній інструкції FDA по виробництву (оприлюднена в квітні 2013 г.) стверджується, що виробничі приміщення, передбачені для виробництва сенсibiliзуючих непеніцилінових бета-лактамних сполук мають бути «цілком і повністю відділені» від ділянок виробничого об'єкту, в якому виробляється будь-який клас сенсibiliзуючих бета-лактамів. Див. Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США, Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів, Центр по оцінці і дослідженню лікарських засобів, Непеніцилінові бета-лактамні лікарські сполуки: Поточні правила організації виробництва і контролю якості лікарських засобів (CGMP) для запобігання перехресного забруднення (квітень 2013) («інструкція FDA»). FDA також вважає, що розділення промислових приміщень для пеніцилінів є належною виробничою практикою. Інструкція FDA вимагає використання спеціалізованого виробничого приміщення для виготовлення антибіотиків, що включають непеніцилінові бета-лактамні сполуки (наприклад, цефалоспорини) і сполук ІБЛ, що містять бета-лактамне кільце (наприклад, тазобактам). Отже, виробничі приміщення, в якому виробляють продукт, що містить як цефалоспорин, так і ІБЛ, що включає бета-лактамне кільце, такий як тазобактам, для продажу в Сполучених Штатах Америки, неможна згодом використовувати для виробництва будь-яких інших продуктів, що містять бета-лактамне кільце, крім додаткових комбінацій інших цефалоспоринів з тим же ІБЛ (наприклад, інші непеніцилінові бета-лактамні сполуки, що включають інші цефалоспорини антибіотики, неможна згодом виробляти в даному виробничому приміщенні).

Бета-лактамні антибіотики, пеніцилінового і непеніцилінового класів, мають однакову основну хімічну структуру, яка включає циклічний амін, що містить один Нітроген і три Карбони, відомий як бета-лактамне кільце. Бічний ланцюг, що зв'язаний з бета-лактамним кільцем, являє собою змінну групу, що приєднана до основної структури за допомогою пептидного зв'язку; зміна бічного ланцюгу дає вклад в антибактеріальну активність. На момент виходу даної публікації FDA затвердило більш ніж 34 бета-лактамні сполуки як активні інгредієнти в лікарських препаратах для використання людьми. (див., наприклад, Лікарські препарати з оцінкою терапевтичної еквівалентності, схвалені Управлінням по контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами, широко відомі під назвою Помаранчева книга (Orange Book)). Бета-лактамні антибіотики включають наступні п'ять класів: пеніциліни (наприклад, ампіцилін, оксацилін); цефалоспорини (наприклад, цефалексин, цефаклор); пенеми (наприклад, імipенем, меропенем); карбацефени (наприклад, лоракарбеф); і монобактами (наприклад, азтреонам). (Yao, JDC, and RC Moellering, Jr., Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, edited by PR Murray et al., Washington D.C., ASM Press, 2007.)

Згідно інструкції FDA виробничі приміщення, що використовуються для лікарського препарату для продажу в Сполучених Штатах Америки, що містить як цефалоспорин (наприклад, цефтолозан), так і пеніцилінове ядро (наприклад, тазобактам) неможна згодом використовувати для виробництва будь-якого іншого класу бета-лактамних лікарських препаратів, включаючи всі інші пеніциліни, цефалоспорини, пенеми, карбацефени монобактами або для виробництва інших готових фармацевтичних препаратів або активних фармацевтичних інгредієнтів. В інструкції FDA стверджується, що (непеніцилінові) бета-лактамні сполуки класу цефалоспоринів (наприклад, такі як цефтолозан) для продажу в Сполучених Штатах Америки мають бути «цілком і повністю відділені від» виробничих площ, на яких мають справу з будь-яким іншим класом бета-лактамних сполук (наприклад, сполуки пеніцилінового класу).

Продукт, що містить цефтолозан і тазобактам, включає як непеніциліновий бета-лактамний цефалоспорин (цефтолозан), так і інгібітор бета-лактамази з бета-лактамним фрагментом (тазобактам). Згідно інструкції FDA ці дві сполуки повинні бути «цілком і повністю відділені один від одного». Отже, існує необхідність в способах виробництва антибіотичних композицій, що містять цефтолозан і тазобактам, для продажу в Сполучених Штатах Америки у відповідності з інструкцією FDA, а також антибіотичних композицій, вироблених у відповідності з інструкцією FDA, без впливу на чистоту, стабільність і безпеку отриманої композиції.

В даному документі пропонуються способи виробництва або отримання фармацевтичних композицій, що містять дві або більше бета-лактамні сполуки, у відповідності до інструкції FDA,

а також фармацевтичні композиції, вироблені у відповідності до інструкції FDA. Більш конкретно, в даному документі пропонуються деякі способи виробництва, які відповідають стандартам, рекомендованим інструкцією FDA для запобігання перехресного забруднення непеніцилінових бета-лактамічних лікарських засобів.

5 В одному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, розроблена для парентерального введення для лікування інфекцій, причому фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість цефтолозан сульфату і тазобактаму в співвідношенні 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму і отримана за допомогою способу, що включає стадії:

10 а. ліофілізації першого водного розчину при відсутності тазобактаму, причому цей розчин містить цефтолозан сульфат, для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану;

б. змішування ліофілізованої композиції з композицією на основі тазобактаму, що містить тазобактам, яка отримана і зберігається при відсутності цефтолозану;

15 причому спосіб здійснено при відсутності інших нецефалоспоринових бета-лактамічних сполук.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується дозована лікарська форма фармацевтичної композиції, розроблена для парентерального введення для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій або ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, причому 20 фармацевтична композиція містить цефтолозан сульфат і тазобактам в співвідношенні 1000 мг активного цефтолозану на 500 мг активного тазобактаму і отримана за допомогою способу, що включає стадії:

а. ліофілізації першого водного розчину при відсутності тазобактаму, причому цей розчин містить цефтолозан сульфат, від 125 мг до 500 мг натрій хлориду на 1000 мг активного 25 цефтолозану, для отримання першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану;

б. ліофілізації другого розчину, що містить тазобактам при відсутності цефтолозану, для отримання другої ліофілізованої композиції на основі тазобактаму; і

с. змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану і другої ліофілізованої композиції на основі тазобактаму, для отримання антибактеріальної композиції;

30 причому спосіб здійснюють при відсутності інших нецефалоспоринових бета-лактамічних сполук.

V. Способи лікування

Фармацевтичні композиції, що містять цефтолозан/тазобактам, розробляють як складки для внутрішньовенного введення (IV) для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів 35 (УІСШ) і ускладнених інтраабдомінальних інфекцій (УІАІ).

Цефтолозан/тазобактам являє собою антибактеріальну композицію, що включає цефтолозан, цефалоспорин з сильною антисепсидомодною цефалоспориною активністю, в поєднанні з тазобактамом, інгібітором бета (β)-лактамази (ІБЛ). Вважають, що цефтолозан, як і 40 інші члени класу цефалоспоринів, проявляє свою антибактеріальну активність внаслідок інгібування основних пеніцилін - зв'язуючих білків (ПЗБ), що приводить до інгібування синтезу стінок клітин і згодом до смерті клітини. Цефтолозан має активність по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*, включаючи штамми, що стійкі до карбапенемів, цефалоспоринів, фторохінолонів і аміноглікозидів, та іншим розповсюдженим грамнегативним патогенним мікроорганізмам, включаючи більшість ентеробактерій, що виробляють β-лактамази 45 розширеного спектра (БЛРС). Тазобактам інгібує хромосомні і плазмідні бактеріальні β-лактамази класу А і С. Вважають, що тазобактам захищає цефтолозан від гідролізу шляхом ковалентного зв'язування з цими ферментами і розширює область дії, включаючи більшість БЛРС-виробляючих *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та інших ентеробактерій, в том числі деякі ентеробактерії, надекспресуючі AmpC. Тазобактам інгібує або зменшує активність бета- 50 лактамаз (наприклад, бактеріальних бета-лактамаз) і може бути об'єднаний з бета-лактамічними сполуками (наприклад, антибіотиками), розширюючи таким чином спектр дії бета-лактамічних сполук і збільшуючи ефективність бета-лактамічних сполук по відношенню до організмів, які виробляють бета-лактамазу. Сполука або композиція має ефективність проти організму, якщо вона вбиває або ослаблює організм, або інгібує, або запобігає розмноженню організму.

55 Продукт СХА-201 (цефтолозан/тазобактам для ін'єкцій) проходить регуляційне тестування для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій (УІАІ), викликаних сприйнятливими ізолятами грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, таких як: *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* і *Pseudomonas aeruginosa*. У пацієнтів, які схильні до ризику виникнення змішаної аеробної і

анаеробної інфекції, також можна використовувати одночасну терапію з протианаеробним агентом.

Продукт СХА-201 (цефтолозан/тазобактам для ін'єкцій) проходить регуляційне тестування для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (УІСШ), включаючи пієлонефрит, спричинених сприйнятливими ізолятами наступних грамнегативних мікроорганізмів: *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* і *Pseudomonas aeruginosa*. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтичну композицію, що містить продукт СХА-201 (наприклад, контейнер з дозованою лікарською формою згідно Таблиці 29 нижче), розчиняють в фармацевтично прийнятному носії (наприклад, загальний об'єм близько 90-150 мл, краще – близько 110 мл, 0,9% водного розчину натрій хлориду для ін'єкцій або в першопочатковому об'ємі 10-20 мл води для ін'єкцій або 0,9% водного натрій хлориду для ін'єкцій з наступним розведенням цього розчину до об'єму 100 мл 0,9% водним розчином натрій хлориду для ін'єкцій). Отриману фармацевтичну композицію можна вводити шляхом інфузії пацієнту, що має потребу в лікуванні ускладненої інтраабдомінальної інфекції (наприклад, інфузія тривалістю 1 год), три рази на день (наприклад, один раз кожні вісім годин) протягом рекомендованої тривалості лікування (наприклад, 4-10 днів).

Бажане дозування цефтолозану/тазобактаму для ін'єкцій для УІСШ і УІАІ складає 1,5 г, які вводять кожні 8 годин шляхом внутрішньовенної (IV) інфузії протягом 1 години пацієнтам, вік яких ≥ 18 років. Тривалість лікування повинна визначатися тяжкістю і місцем інфекції і клінічним та бактеріологічним перебігом захворювання у пацієнта. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтичну композицію, що містить СХА-201 (наприклад, контейнер з дозованою лікарською формою згідно Таблиці 29 нижче), розчиняють в фармацевтично прийнятному носії (наприклад, загальний об'єм близько 90-150 мл, краще – близько 110 мл, 0,9% водного розчину натрій хлориду для ін'єкцій або в першопочатковому об'ємі 10-20 мл води для ін'єкцій або 0,9% водного натрій хлориду для ін'єкцій з наступним розведенням цього розчину до об'єму 100 мл 0,9% водним розчином натрій хлориду для ін'єкцій). Отриману фармацевтичну композицію можна вводити шляхом інфузії пацієнту, що має потребу в лікуванні ускладненої інфекції сечовивідних шляхів (УІСШ), включаючи пієлонефрит (наприклад, інфузія тривалістю 1 год), три рази на день (наприклад, один раз кожні вісім годин) на протязі рекомендованого періоду лікування (наприклад, 7 днів).

Цефтолозан/тазобактам показує сильну антибактеріальну активність проти розповсюджених грамнегативних організмів, включаючи ентеробактерії і синьогнійні палички; деяких грампозитивних організмів, включаючи стрептококів; більшості патогенних кишкових паличок і деяких грампозитивних анаеробних видів, що робить використання цефтолозану/тазобактаму потенційно доцільним проти патогенних мікроорганізмів, залучених в шлунково-кишкові, сечові і позаликарняні, а також внутрішньолікарняні респіраторні інфекції. Як правило, спектр дії цефтолозану по відношенню до грампозитивних і грамнегативних організмів аналогічний цефтазидиму, але його антипсевдомонадна активність є найбільш сильною серед інших β -лактамів, доступних на даний час, включаючи цефалоспорины і карбапенеми. Найголовніше, встановлено, що цефтолозан активний проти штамів синьогнійної палички, які стійкі до карбапенемів, цефалоспоринів, фторхинолонів і аміноглікозидів, включаючи більшість ізолятів, стійких до багатьох лікарських засобів. Справді, мінімальна інгібуюча концентрація (МІК), яка вимагається для пригнічення росту 90% організмів (МІК₉₀) для синьогнійної палички (МІК₉₀ ≤ 2 мкг/мл) є найменшою серед всіх системно використовуваних антипсевдомонадних антибіотиків.

In vitro дослідження показали, що цефтолозан/тазобактам має широкий спектр активності проти грамнегативних бактерій. In vitro активність цефтолозану і цефтолозану/тазобактаму оцінювали по відношенню до великої кількості грампозитивних і грамнегативних бактерій. Помічено, що тазобактам посилює активність цефтолозану проти акінетобактерій (*Acinetobacter* spp.) і розповсюджених видів ентеробактерій, включаючи *Citrobacter* spp., *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* і *Serratia marcescens*. Дані цих спостережень, демонструють, що від 88% до 100% цих видів ентеробактерій пригнічені при < 8 мкг/мл.

В одному аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, приготованої згідно способам, представленим у даному документі. В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості тазобактаму і цефтолозану. В деяких варіантах реалізації вищенаведених способів бактеріальна інфекція викликана організмом, виробляючим бета-лактамази розширеного спектру. В деяких варіантах реалізації винаходу бактеріальна інфекція викликана організмом, стійким до антибіотиків. Ще в одному аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування

бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить як тазобактам, так і цефтолозан. В деяких варіантах реалізації вищенаведених способів бактеріальна інфекція викликана організмом, що виробляє бета-лактамази розширеного спектру. В деяких варіантах реалізації винаходу бактеріальна інфекція викликана організмом, стійким до антибіотиків.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає тазобактам, цефтолозан і менше 0,1% за масою сполуки з ВЧУ 1,22. В іншому варіанті реалізації способу лікування фармацевтична композиція містить тазобактам, цефтолозан і менше 0,05% за масою сполуки з ВЧУ 1,22.

В деяких варіантах реалізації способів лікування фармацевтична композиція додатково містить 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, наприклад 125-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 200-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 300-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 400-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 450-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, 460-500 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану або близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану. В одному конкретному варіанті реалізації способів лікування фармацевтична композиція додатково містить близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану.

В інших варіантах реалізації способів лікування фармацевтична композиція містить 250-750 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, наприклад 250-700 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 300-700 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 300-650 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 350-650 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 350-600 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 400-600 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 400-550 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану, 450-550 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану або близько 500 мг тазобактаму на 1000 мг цефтолозану.

Необмежені прикладами бактеріальні інфекції, які можна лікувати, використовуючи способи даного винаходу, включають інфекції, викликані: аеробними і факультативними грампозитивними мікроорганізмами (наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групи *Viridans*), аеробними і факультативними грамнегативними мікроорганізмами (наприклад, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter koseri*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella enterica*), грампозитивними анаеробами (*Clostridium perfringens*) і грамнегативними анаеробами (наприклад, групи *Bacteroides fragilis* (наприклад, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* і *B. vulgatus*), *Bacteroides distans*, *Prevotella melaninogenica*).

В деяких варіантах реалізації способів, представлених в даному документі, лікують або контролюють бактеріальні інфекції, обумовлені організмами, що виробляють бета-лактамази. Необмежені прикладами організми, що виробляють бета-лактамази, включають:

(1) організми, що виробляють БЛРС (бета-лактамази розширеного спектру), вибрані із групи, що складається із *Enterobacteriaceae* spp. (ентеробактерії): *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (в тому числі *K. pneumoniae* і *K. oxytoca*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) і *Bacteroides* spp.;

(2) організми, що виробляють БЛЗС (бета-лактамази звичайного спектру), відомі спеціалістам в даній області техніки; і

(3) організми, що виробляють індукційні бета-лактамази AmpC, такі як *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* і *Enterobacter cloacae*.

В деяких варіантах реалізації способів, представлених в даному документі, бактеріальна інфекція пов'язана з одним або більше наступних патологічних станів:

апендицит (ускладнений перфорацією або абсцесом) і перитоніт, викликаний стійкими до піперациліну, виробляючими бета-лактамазу штамми *Escherichia coli* або наступними членами групи *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* або *B. vulgatus*;

неускладнені або ускладнені інфекції шкіри або підшкірної клітковини, включаючи запалення підшкірної клітковини, шкірні абсцеси і інфекції ішемічної/діабетичної стопи, викликані штамми *Staphylococcus aureus*, що виробляють бета-лактамазу, стійкими до піперациліну;

післяродовий ендометрит або запальне захворювання тазових органів, викликані штамми *Escherichia coli*, що виробляють бета-лактамазу, стійкими до піперациліну;

позалікарняна пневмонія (тільки помірного ступеня тяжкості), викликана штамми *Haemophilus influenzae*, що виробляють бета-лактамазу, стійкими до піперациліну;

нозокоміальна пневмонія (середнього і високого ступеня тяжкості), викликана штамами *Staphylococcus aureus*, що виробляють бета-лактамазу, стійкими до піперациліну, і *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa*. Нозокоміальна пневмонія також відома як внутрішньолікарняна/ШВЛ-асоційована пневмонія (НАВР/ВАВР);

ускладнені інтраабдомінальні інфекції (YIAI);
ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (YICШ);
гострий пієлонефрит; і
синдром системної запалювальної реакції (ССЗР).

Також в даному документі пропонується використання тазобактаму і його гідратів і сольватів у поєднанні з цефтолозаном для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальних інфекцій. Бактеріальні інфекції можуть бути викликані або грамнегативними, або грампозитивними організмами.

Композиції, представлені в даному документі, можна використовувати для лікування інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Streptococcus pneumoniae*.

В одному варіанті реалізації способів лікування бактеріальні інфекції являють собою грамнегативні бактеріальні інфекції. В одному варіанті реалізації винаходу грамнегативні інфекції являють собою ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (YICШ) або ускладнені інтраабдомінальні інфекції (YIAI). В іншому варіанті реалізації винаходу грамнегативні бактеріальні інфекції викликані *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, і/або *Klebsiella pneumoniae*.

В додатковому варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування грамнегативних бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить цефтолозан, близько 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти на 1000 мг цефтолозану, близько 476 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, близько 587 мг L-аргініну на 1000 мг цефтолозану і близько 21 мг безводної лимонної кислоти на 1000 мг цефтолозану. В одному варіанті реалізації винаходу грамнегативні бактеріальні інфекції вибрані із групи, що складається із ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (YICШ) і ускладнених інтраабдомінальних інфекцій (YIAI). В іншому варіанті реалізації винаходу грамнегативна бактеріальна інфекція являє собою нозокоміальну пневмонію.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування грамнегативних бактеріальних інфекцій у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить цефтолозан, тазобактам у формі, еквівалентній близько 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти на 1000 мг цефтолозану, близько 487 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану, близько 600 мг L-аргініну на 1000 мг цефтолозану і близько 21 мг безводної лимонної кислоти на 1000 мг цефтолозану. В одному варіанті реалізації винаходу грамнегативні бактеріальні інфекції вибрані із групи, що складається із ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (YICШ) і ускладнених інтраабдомінальних інфекцій (YIAI). В іншому варіанті реалізації винаходу грамнегативна бактеріальна інфекція являє собою нозокоміальну пневмонію.

В одному варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування інфекції у ссавця, причому інфекція викликана *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Streptococcus pneumoniae*, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить цефтолозан у кількості, що відповідає приблизно 1000 мг цефтолозану у формі вільної основи; тазобактам у кількості, що відповідає приблизно 500 мг тазобактаму у формі кислоти; і 400-500 мг натрій хлориду. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить 500-650 мг L-аргініну і 15-30 мг безводної лимонної кислоти.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування інфекції сечовивідних шляхів, інтраабдомінальної інфекції або нозоміальної пневмонії у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить цефтолозан у кількості, що відповідає приблизно 1000 мг цефтолозану у формі вільної основи; тазобактам у кількості, що відповідає приблизно 500 мг тазобактаму у формі кислоти; і 400-500 мг натрій хлориду. В варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить 487 мг натрій хлориду. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить 500-650 мг L-аргініну і 15-30 мг безводної лимонної кислоти.

В одному варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування інфекції у ссавця, причому інфекція викликана *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia*

coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Streptococcus pneumoniae*, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить приблизно 1147 мг цефтолозан сульфату; приблизно 537 мг натрій тазобактамату; і 400-500 мг натрій хлориду. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція

5 додатково містить 500-650 мг L-аргініну і 15-30 мг безводної лимонної кислоти.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування інфекції сечовивідних шляхів, інтраабдомінальної інфекції або нозоміальної пневмонії у ссавця, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить приблизно 1147 мг цефтолозан сульфату; приблизно 537 мг натрій тазобактамату; і 400-500 мг натрій хлориду. В варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить 487 мг натрій хлориду. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить 500-650 мг L-аргініну і 15-30 мг безводної лимонної кислоти.

15 В одному варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування інфекції у ссавця, причому інфекція викликана *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Streptococcus pneumoniae*, що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить приблизно 1147 мг цефтолозан сульфату; приблизно 537 мг натрій тазобактамату; приблизно 487 мг натрій хлориду; і приблизно 600 мг L-аргініну. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить 15-30 мг безводної лимонної кислоти.

20 Як використовується в даному документі, «лікувати» або «лікування» описують догляд і спостереження за пацієнтом з метою протидії захворюванню, патологічному стану або розладу і включають введення фармацевтичної композиції за даним винаходом для ослаблення симптомів або ускладнень захворювання, патологічного стану або розладу або для усунення захворювання, патологічного стану або розладу. Термін «впливати» відноситься до впливу на клітини *in vitro* або на тваринну модель.

Під «терапевтично ефективною кількістю» сполуки винаходу розуміють кількість сполуки, достатню для лікування розладу (наприклад, бактеріальної інфекції). Конкретна терапевтично ефективна кількість, яку необхідно для лікування будь-якого конкретного пацієнту або організму (наприклад, ссавця), буде залежати від різноманітних факторів, включаючи захворювання, яке піддають лікуванню, і тяжкість захворювання; активність конкретної сполуки або композиції, що використовується; конкретної композиції, що використовується; вік, маси тіла, загального стану здоров'я, статі і раціону пацієнта; часу введення, способу введення, швидкості виведення конкретної сполуки, що використовується; тривалості лікування; лікарських засобів, що використовуються у поєднанні або одночасно з конкретним, сполуками, що використовуються; і подібні фактори, добре відомі в області медицини (див., наприклад, Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, що включена в даний документ в повному об'ємі за допомогою посилання). Терапевтично ефективну кількість для конкретної ситуації можна легко визначити за допомогою рутинного експерименту, що знаходиться в компетенції і обирається на розсуд практикуючого лікаря.

40 При використанні в даному документі, «189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану» відноситься до відношенню натрію із натрій хлориду до активного цефтолозану. Наприклад, «189 мг натрію із натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану» включає 94,5 мг натрію із натрій хлориду на 500 мг цефтолозану, а також, наприклад, 47,25 мг натрію із натрій хлориду на 250 мг цефтолозану. Додатково, «1000 мг цефтолозану у вигляді цефтолозан сульфату» відноситься до кількості цефтолозан сульфату, еквівалентній 1000 мг цефтолозану. «189 мг натрію із натрій хлориду» відноситься до кількості натрій хлориду (наприклад, 480 мг), еквівалентній 189 мг натрію. Кількість натрію із натрій хлориду на грам активного цефтолозану в фармацевтичній композиції, що містить цефтолозан сульфат, хлорид і натрій хлорид, можна розрахувати, використовуючи відповідні молекулярні маси цефтолозану, цефтолозан сульфату, натрій хлориду і натрію. Наприклад, композиція, що містить близько 1147 мг натрій хлориду і 189 мг натрію із натрій хлориду, містить 480 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану.

55 Якщо не вказано інше, при використанні в даному документі, термін «спорідненні домішки» при визначенні за допомогою ВЕРХ, відноситься до всіх технологічних домішок і продуктів розкладу цефтолозану, крім цефтолозану, виділеного і виявленого за допомогою ВЕРХ згідно Прикладу 1. Якщо не вказано інше, при використанні в даному документі, термін «спорідненні домішки, %» відноситься до % загальної площі піку в ВЕРХ, отриманої у Прикладі 1, віднесеної до всіх технологічних домішок і продуктів розкладу цефтолозану, крім самого цефтолозану.

Приклади

Приклад 1: ВЕРХ аналіз композицій, що містять цефтолозан.

Чистоту цефтолозану в фармацевтичних композиціях вимірювали, використовуючи аналітичну методику ВЕРХ, представлену нижче.

5 Методики для ВЕРХ, представлені в даному документі, використовували для отримання даних, представлених в Прикладах 5 і 8.

Аналітична методика ВЕРХ

А. Умови проведення вимірів

Колонка Develosil ODS-UG-5; 5 мкм, 250 x 4,6 мм (Nomura Chemical, Японія)

10 Рухомі фази Буферний розчин натрій перхлорату (рН 2,5)/CH₃CN 90:10 (об'єм / об'єм)

Швидкість потоку 1,0 мл/хв

Довжина хвилі 254 нм

Об'єм проби, що вводиться 10 мкл

Температура термостату 45 °С

15 Час хроматографування 85 хвилин

Профіль градієнту:

Час (хв.)	A%	B%
0	75	25
30	70	30
60	0	100
85	0	100
85,1	75	25
110	75	25

В. Приготування рухомої фази.

20 Буферний розчин натрію перхлорату готували розчиненням 14,05 г моногідрату натрій перхлорату в 1000,0 мл води, після чого встановлювали рН 2,5 за допомогою розбавленої хлорної кислоти (в 20 разів).

Після чого готували рухому фазу змішуванням буферного розчину натрій перхлорату (рН 2,5) і ацетонітрилу у співвідношенні 90: 10 (об'єм / об'єм).

25 Буферний розчин натрій ацетату з рН 5,5 (для розведення) готували розчиненням 1,36 г тригідрату натрій ацетату в 1000,0 мл води, а потім встановлювали рН 5,5 за допомогою розбавленої оцтової кислоти (в 10 разів).

С. Підготовка зразків

30 Досліджувані розчин: точно зважують 20,0 мг Зразку і розчиняють в 20,0 мл води (готують безпосередньо перед введенням у систему ВЕРХ).

Розчин для перевірки придатності системи (1%): беруть 1,0 мл досліджуваного розчину (першого зразка, якщо мають більше одного) і переносять у мірну колбу на 100,0 мл, доводять водою до мітки і перемішують.

Д. Методика виконання ВЕРХ аналізу

35 1. Вводять холостий розчин (воду)

2. Вводять розчин для перевірки придатності системи і перевіряють коефіцієнт асиметрії піку і кількість теоретичних тарілок для піку СХА-101:

- коефіцієнт асиметрії піку не має перевищувати 1,5

- кількість теоретичних тарілок має бути не менше 10000

40 3. Вводять досліджуваний розчин

4. Вводять розчин для перевірки придатності системи і перевіряють коефіцієнт асиметрії піку і кількість теоретичних тарілок для піку СХА-101.

- коефіцієнт асиметрії піку не має перевищувати 1,5

- кількість теоретичних тарілок має бути не менше 10000

45 5. Ідентифікують піки споріднених домішок на хроматограмі зразку на основі стандартної хроматограми, приведеної на Фіг. 3 або в альтернативному варіанті на основі наступних значень ВЧУ, представлених у Таблиці 1.

Таблиця 1

Відміні ознаки і ВЧУ домішок, споріднених цефтолозану

Сполука	ВЧУ	Пропонована структура	Джерело
Пік 1 3 бічний ланцюг	~0,14		Продукт Розкладу технологічна домішка
Пік 2	~0,16	Не ідентифікована	Технологічна домішка
Пік 3	~0,4	Не ідентифікована	Технологічна домішка
Пік 4	~0,6	Не ідентифікована	Технологічна домішка
Пік 5 7-Епімер	~0,9		Продукт Розкладу і технологічна домішка
Пік 6	~1,1	Немає даних	Технологічна домішка
Пік 7 Δ3 Ізомер	~1,30		Продукт Розкладу і технологічна домішка
Пік 8	~1,37	Не ідентифікована	Технологічна домішка
Пік 9 Антиізомер	~1,7		Продукт виробництва і технологічна домішка
Піки 10, 11	~2,3	Не ідентифікована	Технологічна домішка

Е. Розрахунки

І. Знаходять кількість кожної спорідненої домішки, яка виражена в процентах від загальної площі.

5 $A_i \times 100$

$$C_i = \frac{A_i}{A_t + \sum A_i}$$

де:

C_i = Кількість спорідненої домішки і у зразку, % по площі

A_i = Площа піку спорідненої домішки і на хроматограмі зразку

A_t = Площа піку СХА-101 на хроматограмі зразку

$A_t + \sum A_i$ = Загальна площа піків на хроматограмі зразку

Стабілізуючий агент	Натрій хлорид	Фруктоза	Ксиліт	Сорбіт	Декстран 40
---------------------	---------------	----------	--------	--------	-------------

10 Розглядають як невстановлену сполуку кожен пік на хроматограмі крім СХА-101, піки 1-11 і кожен пік, що присутній на хроматограмі холостого розчину, і знаходять найбільший.

II. Знаходять загальний вміст сполуки, що виражений наступною формулою:

$$A_i \times 100$$

$$C_T = \frac{A_i \times 100}{A_t + \sum A_i}$$

де:

C_T = загальний вміст сполуки в зразку, % за площею

A_t = площа піку СХА-101 на хроматограмі зразку

$\sum A_i$ = загальні площі піків сполук на хроматограмі зразку

20 Фіг. 3 являє собою стандартну хроматограму ВЕРХ, що ілюструє піки цефтолозану (СХА-101) і споріднені піки для композиції.

Приклад 2: Вибір стабілізуючих агентів

25 Проведено скринінг дев'яти стабілізуючих агентів, включаючи натрій хлорид, фруктозу, ксиліт, сорбіт, декстран 40, лактозу, глюкозу, мальтозу і D-маніт. Чистоту цефтолозану в композиції, що містить 100 мг цефтолозану і 100 мг одного із стабілізуючих агентів, порівнювали з композицією, що містить 100 мг цефтолозану без стабілізуючої агенту через 3 дні при 70 °С.

30 Як показано в Таблиці 2, композиції на основі цефтолозану, що містять натрій хлорид, декстран 40, лактозу або мальтозу, були більш стабільними, ніж інші композиції на основі цефтолозану, що містять інші стабілізуючі агенти або не містять стабілізуючих агентів. Для додаткового дослідження обрані натрій хлорид і мальтоза.

Таблиця 2

Вибір стабілізуючих агентів

Зберіган- ня	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні
Зовнішній вигляд	Біла маса	Блідо- жовта маса	Біла маса	Помаранч ева паста	Біла маса	Помаранч ева паста	Біла маса	Блідо- жовта паста	Біла маса	Блідо- жовта маса
Колір і прозорість	Блідо- жовтий і прозор ий	Блідо- жовтий і прозор ий	Блідо- жовтий і прозор ий	Помаранч евий і прозорий	Блідо- жовтий і прозор ий	Помаранч евий і прозорий	Блідо- жовтий і прозор ий	Жовти й і прозор ий	Блідо- жовтий і прозор ий	Жовти й і прозор ий
pH	5,58	4,23	6,04	3,81	5,96	4,18	6,01	4,00	5,60	4,36
Залишков ий вміст (%)	100,0	75,7	100,0	4,29	100,0	0,41	100,0	0,00	100,0	72,2
Час розчиненн я (с)	15	30	20	40	15	180<	15	160	170	160
Стабілізу чий агент	Лактоза		Глюкоза		Мальтоза		D-маніт		Без стабілізу- ючого агенту (контрольний)	
Зберігання	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні	Спочат ку	70 °С 3 дні
Зовнішній вигляд	Блідо- жовта маса	Блідо- жовта маса	Біла маса	Блідо- жовта маса	Біла маса	Блідо- жовта маса	Біла маса	Блідо- жовта маса	Блідо- жовта маса	Блідо- жовта маса

Продовження таблиці 2

Колір і прозорість	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Жовтий і прозорий	Блідо-жовтий і прозорий	Жовтий і прозорий
pH	5,86	4,70	6,23	4,32	6,08	5,06	6,13	3,97	5,10	4,02
Залишковий вміст (%)	100,0	80,5	100,0	37,3	100,0	80,9	100,0	1,38	100,0	51,2
Час розчинення (с)	15	15	15	15	15	15	30	50	15	15

Також для складу на основі цефтолозану оцінювали стабілізуючий ефект інших невідновлюючих цукрів, таких як сахароза і трегалоза, а також полівінілпіролідону (ПВП).

- 5 Приготовано п'ять зразків, компоненти яких представлені в Таблиці 2а нижче. Кожний зразок містив 1000 мг активного цефтолозану, 40 мг моногідрату лимонної кислоти (еквівалентно 36 мг безводної лимонної кислоти) і таку ж кількість L-аргініну. Стабілізуючі агенти в чотирьох зразках представляли собою 480 мг натрій хлориду, 300 мг трегалози, 300 мг сахарози і 300 мг ПВП, відповідно. Один зразок був контрольним і не містив стабілізуючого агента. Зразки були в ліофілізованій формі, їх зберігали при 60 °C протягом 7 днів. Чистоту зразків контролювали за допомогою ВЕРХ в 0 день, 1 день, 3 день і 7 день.
- 10

Таблиця 2а

Порівняння стабілізуючих агентів

Допоміжна речовина	NaCl	Трегалоза	Сахароза	ПВП	Відсутній
Кількість цефтолозану	1000	1000	1000	1000	1000
Кількість допоміжної речовини	480	300	300	300	Немає даних
Чистота: t_0	98,42	98,09	98,14	97,89	97,94
60 °C/1 день	97,85	96,73	96,97	96,05	96,15
60 °C/3 день	97,21	95,36	95,81	94,57	94,53
60 °C/7 день	95,65	94,21	94,19	92,78	92,06
Чистота Δ (0-7 день)	- 2,77%	- 3,88%	- 3,95%	- 5,11%	- 5,88%

- 15 Як показано в Таблиці 2а, зразок, що містить натрій хлорид, продемонстрував найкращу стабільність. Для цефтолозану в зразку, що містить натрій хлорид, спостерігалось найменше зниження чистоти протягом 7 днів. Цей експеримент додатково підтверджує відкриття: натрій хлорид несподівано має кращий стабілізуючий ефект порівняно з другими агентами.

Приклад 3: Дослідження стабільності композицій на основі цефтолозану, що містять натрій хлорид або мальтозу або не містять стабілізуючого агента

- 20 Приготовлено три композиції на основі цефтолозану, компоненти яких представлені в Таблиці 3. Для цих композицій проводили дослідження стабільності в стресових умовах при 70 °C протягом 3 днів і 6 днів. Чистоту цефтолозану в композиціях визначали з використанням методики ВЕРХ, описаної у Прикладі 1.

Таблиця 3

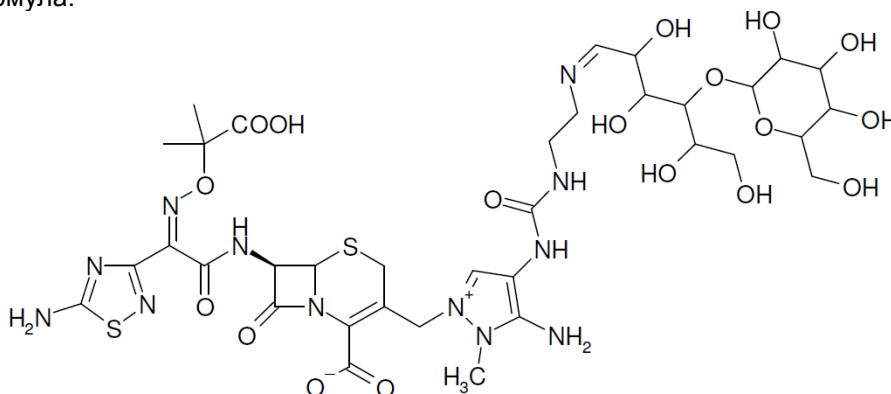
Композиції на основі цефтолозану

Цефтолозан/без стабілізатору	9,5 г активної форми	Цефтолозан
	5,7 г	L-Аргінін
	200 мг	Лимонна кислота
Цефтолозан/мальтоза	9,5 г активної форми	Цефтолозан
	5,7 г	L-Аргінін
	200 мг	Лимонна кислота
	5 г	Мальтоза H ₂ O

Продовження таблиці 3

Цефтолозан/натрій хлорид	9,5 г активної форми	Цефтолозан
	5,7 г	L-Аргінін
	200 мг	Лимонна кислота
	4,6 г	Натрій хлорид

Результати показані в Таблиці 4, де приведені тільки найбільш суттєві піки сполук (P1, P7 і P12). Встановлено, що композиція, що містить мальтозу (цефтолозан/мальтоза), містила значно більшу кількість сполуки, що відповідає піку P12, для якого була встановлена наступна формула:



Додатково, присутність мальтози приводить до дуже агрегованого порошку після ліофілізації, що може негативно впливати на виготовлення композицій на основі цефтолозану.

Напроти, композиція на основі цефтолозану, що містить натрій хлорид (цефтолозан/натрій хлорид), була набагато більш стабільною, ніж композиція на основі цефтолозану, що містить мальтозу, або композиція на основі цефтолозану, що не містить стабілізуючий агент. Тому натрій хлорид несподівано виявився кращим стабілізуючим агентом для композицій на основі цефтолозану.

Таблиця 4

Дослідження стабільності композицій на основі цефтолозану, що містять натрій хлорид, або мальтозу, або не містять стабілізуючого агенту

Цефтолозан/без стабілізатору	P1	P7	P12	Всього
Час (дні)				
0	0,49	0,69	0,00	1,98
3	3,06	1,29	0,00	8,48
6	4,11	1,49	0,00	10,83
Цефтолозан/мальтоза	P1	P7	P12	Всього
Час (дні)				
0	0,41	0,65	0,15	1,91
3	2,85	1,02	3,44	10,08
6	3,45	1,12	4,01	11,65
Цефтолозан/натрій хлорид	P1	P7	P12	Всього
Час (дні)				
0	0,20	0,62	0,00	1,64
3	1,70	0,85	0,00	4,29
6	2,86	1,05	0,00	6,70

Приклад 4а: Технологія виробництва монопродукту для ін'єкцій

4а.1. Виготовлення складного розчину для ліофілізованого продукту СХА-101

1) Зважують 30 кг води для ін'єкцій в посудині для змішування;

2) 100 г безводної лимонної кислоти і 150 г натрій гідрокарбонату поміщують в посудину для змішування і розчиняють при перемішуванні;

3) Зважують 5000 г активної лікарської субстанції СХА-101 і суспендують при перемішуванні (звертають увагу на утворення карбон діоксиду).

4) Повільно додають 1100 г натрій гідрокарбонату і розчиняють СХА-101 при перемішуванні (звертають увагу на утворення карбон діоксиду).

5) Додають 1146 г натрій хлориду і 10000 г мальтози, розчиняють при перемішуванні.

6) Продувать розчин азотом для видалення розчиненого карбон діоксиду, поки рН розчину не перестане змінюватися.

7) Доводять рН розчину до $6,0 \pm 0,1$ за допомогою 5% розчину натрій гідрокарбонату.

8) Доводять загальну масу до 56850 г ($D_{20} = 1,137$) за допомогою води для ін'єкцій.

9) Перевіряють, що рН складного розчину знаходиться в інтервалі $6,0 \pm 0,1$.

4а.2. Попереднє фільтрування і стерилізуюче фільтрування

10) Фільтрують складний розчин через набір стерилізуючих фільтрів, який складається із полівініліденторидного мембранного фільтру з розміром пор 0,2 мкм (Durapore®, Millipore) в полівініліденторидного мембранного фільтру з розміром пор 0,1 мкм (Durapore®, Millipore), сполучених разом. Перевіряють цілісність кожного фільтру до і після фільтрування. Приблизно 100 мл фільтрату беруть для перевірки біологічного навантаження.

11) Фільтрують попередньо профільтрований складний розчин через набір стерилізуючих фільтрів, який складається із полівініліденторидного мембранного фільтру з розміром пор 0,2 мкм і полівініліденторидного мембранного фільтру з розміром пор 0,1 мкм, сполучених разом, і кінцевий фільтрат поміщають в асептичну кімнату. Перевіряють цілісність кожного фільтру до і після фільтрування.

4а.3. Обробка контейнерів, пробок і алюмінієвих ковпачків

12) Достатню кількість контейнерів, місткістю 28 мл, промивають водою для ін'єкцій і стерилізують вимиті контейнери в сухожаровому стерилізаторі. Після чого переносять простерилізовані контейнери в зону класу А, розміщену в асептичній кімнаті.

13) Достатню кількість пробок промивають водою для ін'єкцій. Вимиті пробки стерилізують і висушують в паровому стерилізаторі. Після чого простерилізовані пробки переносять в зону класу А, розміщену в асептичній кімнаті.

14) Стерилізують достатню кількість алюмінієвих ковпачків в паровому стерилізаторі. Після чого переносять простерилізовані ковпачки в зони класу А або В, розміщені в асептичній кімнаті.

4а.4. Заповнення і часткове закупурування пробкою

15) Встановлюють масу наповнення для фільтрованого складного розчину, рівною 11,37 г (відповідає 10 мл складного розчину), а потім починають процес заповнення. З достатньою частотою перевіряють масу заповнення переконаються, що вона знаходиться в необхідному інтервалі ($11,37 \text{ г} \pm 1\%$, від 11,26 до 11,43 г). Коли відбувається вихід за межі контрольного інтервалу ($11,37 \text{ г} \pm 2\%$, от 11,14 до 11,59 г), повторно встановлюють масу наповнення.

16) Безпосередньо після заповнення контейнера, його частково закривають простерилізованою кришкою. Занурюють заповнені та частково закриті контейнери на полиці ліофілізатору в асептичних умовах

4а.5. Ліофілізація, обтиск, візуальний огляд, маркування і упаковка

17) Після того, як всі заповнені і частково закриті контейнери занурені в ліофілізатор, запускають програму ліофілізації, представлену на Фіг. 4. Охолоджують контейнери до -40°C і витримують, поки не замерзнуть всі контейнери. Перемикають програму на первинну стадію сушки (температура полиці -20°C , тиск в камері – 100-150 мТорр). Час первинної сушки слід визначати, спостерігаючи за температурою продукту. Після завершення первинної стадії сушки перемикають програму на вторинну стадію сушки (температура полиці 30°C , тиск в камері – не більш 10 мТорр). Після того, як всі контейнери повністю висушені, тиск у камері відновлюють до атмосферного простерилізованим азотом. Потім контейнери щільно закривають пробками.

Приклад 4: Технологія виробництва ліофілізованого нерозфасованого (на піддоні) цефтолозану

Отримання фармацевтичної композиції СХА-101 включає чотири головні стадії: розчинення, стерилізуючу фільтрацію, ліофілізацію в об'ємі і упаковку в Sterbags®. Ці чотири основних стадії складаються із 20 менших стадій. Графічна схема процесу виробництва представлена нижче.

I. Розчинення

1. Задану кількість води для ін'єкцій (WFI) (наприклад, 81 кг WFI) завантажують в реактор для розчинення.

2. Додають задану кількість лимонної кислоти (наприклад, 20,7 мг безводної лимонної кислоти на 1000 мг активного цефтолозану).

3. Розчин охолоджують до 5°C - 10°C .

4. До розчину додають задану кількість лікарської субстанції СХА-101 (наприклад, відповідні 1000 мг активного цефтолозану).

5. До розчину повільно додають задану кількість L-аргініну (наприклад, 587 мг L-аргініну на 1000 мг активного цефтолозану).

6. Впевнюються, що відбулося повне розчинення. Перевіряють, щоб рН знаходилося в необхідному інтервалі від 6,5 до 7,0.

5 7. До розчину додають задану кількість натрій хлориду(наприклад, 476 мг натрій хлориду на 1000 мг активного цефтолозану).

8. Впевнюються, що відбулося повне розчинення. Перевіряють, щоб рН знаходилося в необхідному інтервалі від 6,0 до 7,0. Якщо рН виходить за межі інтервалу, його регулюють, додаючи L-аргінін або лимонну кислоту.

10 9. Додають WFI, щоб загальна маса складала 13,1 г, і розчин добре перемішують.

10. Відбирають проби для визначення кінцевого рН.

II. Стерилізуюче фільтрування

11. Розчин пропускають через фільтр (розмір пор 0,45 мкм), а потім ще через два або більше фільтрів (розмір пор 0,22 мкм) на полицю ліофілізатору Crioforma.

15 12. Границю промивають WFI.

13. Промивний розчин, отриманий на стадії 12, пропускають через стерилізуючий фільтр.

III. Ліофілізація в об'ємі

14. Промивний розчин поміщають на окрему полицю ліофілізатору (а пізніше відкидають).

15. Розчин ліофілізують досуха.

20 16. Полицю з продуктом охолоджують до $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IV. Упаковка в Sterbags®

17. Ліофілізовану фармацевтичну композицію розмелюють.

18. Порошок, отриманий після розмелу, просіюють.

19. Просіяний порошок перемішують протягом 30 хвилин.

25 20. Після чого порошок засипають в Sterbags®.

Приклад 5: Стабілізуючий ефект натрій хлориду в композиціях СХА-101

А. Поліпшення чистоти цефтолозану в фармацевтичних композиціях СХА-101 при додаванні різних кількостей натрій хлориду

30 Дослідження стабільності проводили при $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ і $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ та аналізували за допомогою ВЕРХ. Вміст натрій хлориду в композиціях СХА-101 представлено в Таблиці 5. Данні, отримані за допомогою ВЕРХ, узагальнені в Таблицях 6-9. Данні також наносили на графіки, представлені на Фіг. 4-7, щоб показати зменшення чистоти, і кількості сполуки, що відповідає піку 1, сполуки з ВЧУ 0,43, сполуки, що відповідає піку 3, і сполуки, що відповідає піку 7, в композиціях СХА-101 в залежності от вмісту NaCl.

35

Таблиця 5

Вміст натрій хлориду в композиціях СХА-101

Зразки	Вміст NaCl
A1	481,0 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану
A2	190,0 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану
A3	125,0 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану
A4	75,0 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану
A5	50,0 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану

Таблиця 6

Чистота цефтолозану в композиціях СХА-101
при додаванні різних кількостей натрій хлориду

	День	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60 °C	0	96,6	98,0	97,9	97,8	97,7
t0/30 °C	0	98,1		97,8	97,8	97,7
1 день/60 °C	1	95,9	96,9	96,5	95,7	95,5
1 день/30 °C	1	98,2		97,7	97,7	97,6
3 дні/60 °C		94,9	95,7	94,8	93,9	93,6
(Δ_{t0-t3})	3	(1,7)	(2,3)	(3,1)	(3,9)	(4,1)
3 дні/30 °C	3	98,0		97,5	97,5	97,3

Продовження таблиці 6

7 днів/60 °С	7	93,6	94,0	94,2	92,3	91,9
7 днів/30 °С	7	97,8		97,2	97,1	97,0
Всього Δ /60 °С		3,07	4,06	3,7	5,48	5,83
Всього Δ /30 °С		0,3		0,6	0,7	0,7

Таблиця 7

Площі піку в ВЕРХ для сполуки, що відповідають
піку 1, в композиціях СХА-101 з різними кількостями натрій хлориду

	День	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60 °С	0	0,95	0,31	0,3	0,36	0,39
t0/30 °С	0	0,47		0,36	0,36	0,39
1 день/60 °С	1	1,36	0,86	0,94	1,36	1,39
1 день/30 °С	1	0,48		0,40	0,42	0,48
3 дні/60 °С	3	1,71	1,31	1,73	2,06	2,1
3 дні/30 °С	3	0,53		0,50	0,52	0,58
7 днів/60 °С	7	2,26	2,14	2,07	2,86	2,93
7 днів/30 °С	7	0,62		0,63	0,66	0,72
Збільшення, % /60 °С		1,31	1,83	1,77	2,5	2,54
Збільшення, % /30 °С		0,15		0,27	0,30	0,33

Таблиця 8

Площі піків у ВЕРХ для сполуки з ВЧУ 0,43 і сполуки,
що відповідають піку 3, в композиціях СХА-101 з різними кількостями натрій хлориду

	День	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60 °С	0	0,28	0,10	0,09	0,10	0,11
t0/30 °С	0	0,15		0,10	0,10	0,11
1 день/60 °С	1	0,37	0,13	0,16	0,35	0,36
1 день/30 °С	1	0,13		0,09	0,09	0,10
3 дні/60 °С	3	0,68	0,21	0,31	0,71	0,71
3 дні/30 °С	3	0,17		0,13	0,13	0,14
7 днів/60 °С	7	1,04	0,36	0,30	0,81	0,81
7 днів/30 °С	7	0,19		0,16	0,16	0,17
Збільшення, % /60 °С		0,76	0,26	0,21	0,71	0,7
Збільшення, % /30 °С		0,04		0,06	0,06	0,06

Таблиця 9

Площі піку в ВЕРХ для сполуки, що відповідають піку 7,
в композиціях СХА-101 з різними кількостями натрій хлориду

	День	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60 °С	0	1,31	0,95	0,96	1,01	1,02
t0/30 °С	0	0,69		1,00	1,01	1,02
1 день/60 °С	1	1,37	1,10	1,10	1,23	1,29
1 день/30 °С	1	0,68		0,99	1,01	1,02
3 дні/60 °С	3	1,43	1,19	1,27	1,41	1,46
3 дні/30 °С	3	0,68		1,03	1,01	1,05
7 днів/60 °С	7	1,49	1,31	1,35	1,55	1,57
7 днів/30 °С	7	0,68		1,01	1,03	1,07
Збільшення, % /60 °С		0,18	0,36	0,39	0,54	0,55
Збільшення, % /30 °С		Не розраховували		0,01	0,02	0,05

Висновок: Дослідження стабільності показує, що високий вміст натрій хлориду збільшує стабільність композицій СХА-101.

Для дослідження стабільності композицій СХА-101 використовували виміри ВЕРХ в день 3.

Встановлено, що композиції СХА-101, що містять високі кількості натрій хлориду (наприклад, 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану) більш хімічно стабільні, ніж композиції СХА-101, що містять низькі кількості натрій хлориду (наприклад, менше ніж 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану). В Таблиці 6 показано, що до 3 дня нагрівання при 60 °С, зразок А1, який містить найбільш високу концентрацію соли, є найбільш стабільним, тобто, характеризується найбільш низьким Δ_{10-13} серед всіх зразків. До 3 дня зразок с найменшою концентрацією соли, А5, характеризується найбільш високим Δ_{10-13} , що вказує на найбільш сильний розклад. У цілому, А5 розклався на 141% більше, ніж А1. Додатково, в Таблиці 6 показано, що до 3 дня нагрівання при 60 °С, зразок А3, який містить більш низьку концентрацію соли в рамках винаходу, рівну 125 мг, все ж є значно більш стабільним, ніж А4, композиція, що містить 75,0 мг соли. А3 характеризується Δ_{10-13} , рівним 3,1, тоді як А4 характеризується Δ_{10-13} , рівним 3,9. Отже, А4 деградує на 26% більше, ніж А3.

В. Дослідження довгострокової стабільності фармацевтичних композицій СХА-101 з різними кількостями натрій хлориду

Інше дослідження стабільності проводили при 5 °С і 25 °С. Вміст натрій хлориду в композиціях СХА-101 представлено в Таблиці 9а. Кількості лимонної кислоти і L-аргініну в кожній композиції були однаковими. Ці зразки були в ліофілізованій формі, для них проводили дослідження довгострокової стабільності (24-36 місяців) в реальному масштабі часу.

Пік 1 розглядають як «діагностичний» для погіршення чистоти складу, тому що це перший пік, який зустрічається в залежності або специфікації (1,5%). Таким чином, стабільність цих композицій СХА-101 також визначали за тривалістю зберігання до погіршення чистоти складу, на що вказує пік 1. Дані в Таблиці 9а базуються на даних, зібраних через 4 місяці. На основі кількості сполуки, що відповідає піку 1, в композиціях, очевидно, що композиція з близько 480 мг натрій хлориду на 1 грам активного цефтолозану була значно більш стабільною, ніж композиції, що містять 125 мг або 62,5 мг натрій хлориду на 1 грам активного цефтолозану (тобто стабільність композицій цефтолозану: 480>>125 мг>62,5 мг).

Таблиця 9а

Критичні точки на підставі піку 1 для композицій СХА-101 з різноманітними кількостями натрій хлориду

Активний цефтолозан, 1г+	Критична точка на підставі піку 1 при 5 °С	Критична точка на підставі піку 1 при 25 °С
480 мг NaCl	245 місяців	15 місяців
125 мг NaCl	70 місяців	5 місяців
62,5 мг NaCl	25 місяців	3 місяці*
*Результати для 3 місяців = 1,34%, для 4 місяців = 1,15 %		

Приклад 6: Спосіб виробництва композиції СХА-201, що містить тазобактам і СХА-101/цефтолозан за допомогою спільної ліофілізації

Спосіб виробництва композиції СХА-201, що містить тазобактам і цефтолозан, з використанням спільної ліофілізації показаний на Фіг. 2. Нестерильні не розфасований тазобактам і не розфасований цефтолозан змішували, потім розчиняли і фільтрували на стерилізуючому фільтрі. Потім фільтрат ліофілізували на піддоні для отримання композиції СХА-201. Композицію СХА-201 можна поміщати в контейнер для отримання готового лікарського засобу. Компоненти композиції СХА-201, отриманої за допомогою спільної ліофілізації, представлені в Таблиці 10.

Таблиця 10

Компоненти композиції СХА-201, отриманої з використанням спільної ліофілізації

Компонент	Функція	Кількість (мг/контейнер)
Цефтолозан	Активний фармацевтичний інгредієнт	1000 (активного)
L-аргінін	Підлужуючий реагент	587

Лимонна кислота (безводна)	Буфер	21
Натрій хлорид	Стабілізатор	476
Тазобактам (вільна кислота)	Активний фармацевтичний інгредієнт	500
Натрій гідрокарбонат	Підлужуючий реагент	У кількості, достатній ¹ для створення рН від 4,8 до 7,0
Вода	Розчинник	Не більше ніж 4% за масою ²
Азот	Інертний газ	Достатня кількість

1. Вміст натрію складає приблизно 78 мг/г тазобактаму в лікарському засобі після ліофілізації.

2. Вода видаляється під час ліофілізації, і її контролюють на рівні не більше ніж 4% за масою.

5 Приклад 7: Оцінка комбінованого лікарського препарату, отриманого спільною ліофілізацією (тобто композиції СХА-201)

А. Приготування комбінованого лікарського препарату, отриманого спільною ліофілізацією (тобто композиції СХА-201)

Компоненти композиції СХА-201, отримані спільною ліофілізацією, представлені в Таблиці

10 11. Ця композиція отримана, як описано вище в Прикладі 6.

Таблиця 11

Компоненти композиції СХА-201, отриманої спільною ліофілізацією

Композиція СХА-201	16,3 г активного	цефтолозан
	8,1 г активного	тазобактам (віл. кисл.)
	15,5 г	L-аргінін
	350 мг	лимонна кислота
	7,9 г	NaCl
	6,1	рН складного розчину

В. Дослідження стабільності в стресових умовах

15 Дослідження стабільності композиції СХА-201, отриманої спільною ліофілізацією, проводили при 25 °С і 40 °С. Композицію аналізували з використанням ВЕРХ. Наступні Таблиці 12 і 13 узагальнюють ВЕРХ-виміри в початковий момент часу, через 1 місяць (Т1) і через три місяці (Т2).

Таблиця 12

Дані по стабільності композиції СХА-201, отриманої спільною ліофілізацією, при 25 °С/відносній вологості 60%

Елементи, що тестуються	Спец. D.P.	T0	T1 25 °С	T2 25 °С
Споріднені домішки				
-Пік1	< 1,50%	0,31%	0,54%	0,71%
-Пік2	< 0,40%	0,07%	0,07%	0,09%
-Пік3	< 0,30%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Пік4	< 0,80%	0,08%	0,08%	0,09%
-Пік5	< 1,00%	0,27%	0,26%	0,29%
-Пік6	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Пік7	< 2,00%	0,64%	0,65%	0,66%
-Пік8	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Пік9	< 0,60%	0,05%	0,11%	0,10%
-Пік10,11	< 0,15% кожного	0,04%	0,04%	0,04%
-Пік12	< 2,00%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
Інші(ВЧУ 0,43)	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	0,04%
Інші(ВЧУ 1,22)	< 0,15%	0,13%	0,30%	0,38%
Інші(ВЧУ 2,18)	< 0,15%	0,03%	<0,03%	0,05%
Інші(ВЧУ 2,77)	< 0,15%	<0,03%	0,03%	0,03%

Продовження таблиці 12

Од. нестаб.	< 0,15%	0,05%	0,07%	0,05%
Всього	< 5,00%	1,67%	2,19%	2,77%
pH	вказана величина	5,5		4,83

Таблиця 13

Дані по стабільності композиції СХА-201, отриманої спільною ліофілізацією, при 40 °С /відносній вологості 75%

Елементи, що тестуються	Спец. D.P.	T0	T1 40 °С	T2 40 °С
Споріднені домішки				
-Пік1	< 1,50%	0,31%	1,77%	2,22%
-Пік2	< 0,40%	0,07%	0,10%	0,16%
-Пік3	< 0,30%	<0,03%	<0,03%	0,06%
-Пік4	< 0,80%	0,08%	0,09%	0,09%
-Пік5	< 1,00%	0,27%	0,27%	0,30%
-Пік6	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Пік7	< 2,00%	0,64%	0,69%	0,78%
-Пік8	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	0,10%
-Пік9	< 0,60%	0,05%	0,09%	0,09%
-Пік10,11	< 0,15% кожного	0,04%	0,04%	0,05%
-Пік12	< 2,00%	<0,03%	<0,03%	<0,03%
Інші(ВЧУ 0,43)	< 0,15%	<0,03%	0,09%	0,15%
Інші(ВЧУ 1,22)	< 0,15%	0,13%	0,74%	0,97%
Інші(ВЧУ 2,18)	< 0,15%	0,03%	<0,03%	0,08%
Інші(ВЧУ 2,77)	< 0,15%	<0,03%	<0,03%	0,04%
Од. нестаб.	< 0,15%	0,05%	0,11%	0,25%
Всього	< 5,00%	1,67%	4,49%	6,32%
pH	вказана величина	5,5		4,09

С. Висновок:

- 5 Нова сполука з ВЧУ = 1,22 спостерігалась в композиціях СХА-201, отриманих спільною ліофілізацією. Без бажання бути зв'язаними будь-якою теорією, сполука з ВЧУ 1,22 було ідентифікована як сполука, отримана по реакції між цефтолозаном і формілоцтовою кислотою, яка була побічним продуктом тазобактаму, як показано у Marunaka et al. (Chem. Pharm. Bull. 1988, Vol. 36 (11), pp. 4478-4487). Дані по стабільності при 25 °С і 40 °С підтверджують постійне
- 10 утворення сполуки з ВЧУ 1,22 з часом.

Приклад 7а: Ідентифікація сполуки формули (III)

- Комбінований лікарський препарат було отримано за допомогою спільної ліофілізації, як описано вище в Прикладі 6. Склад композиції комбінованого лікарського засобу, отриманого спільною ліофілізацією, представлений в Таблиці 11 (Приклад 7). Цей зразок витримували при
- 15 25 °С/відносної вологості 60% і 40 °С/ відносної вологості 75% протягом одного місяця (T1) і трьох місяців (T2). Зразки аналізували за допомогою методики ВЕРХ, як описано в Прикладі 1. Данні аналізу зразків за допомогою ВЕРХ представлені в Прикладі 10 в Таблиці 23 (Данні по стабільності комбінованого лікарського засобу, отриманого спільною ліофілізацією, при 25 °С) і Таблиці 24 (Данні по стабільності комбінованого лікарського препарату, отриманого спільною
- 20 ліофілізацією, при 40 °С). Було виявлено присутність сполуки формули (III) з часом утримання близько 1,22, що визначено за допомогою ВЕРХ (див. Приклад 2). Сполука з ВЧУ = 1,22 спостерігалась в лікарському засобі, що отримано спільно ліофілізацією. Вважають, що сполука формули (III) утворюється по реакції між цефтолозаном і формілоцтовою кислотою, яка є продуктом розкладу тазобактаму. Кількість сполуки формули (III) в композиції, що містить
- 25 цефтолозан і тазобактам, може збільшуватися з часом при 25 °С і при 40 °С.

Речовини, що відповідають піку з ВЧУ 1,22, аналізували за допомогою РХ/МС, отримані спектри представлені на Фіг. 14. Фіг. 15 (нижче) представляють структури, що відповідають пікам, показаним на Фіг. 14.

- 30 Досліджуваний зразок, отриманий із складного розчину цефтолозану і тазобактаму у вигляді кислоти і що містить домішку з ВЧУ1,22, використовували в РХ/МС експерименті. Розділення

було виконано з використанням рідинної хроматографії на колонці Zorbax SB C8, 3,5мкм, 3,0мм х 150мм з використанням градієнтного елюювання 20мМ розчином амоній формиату, що містить 0,1% гептафторомасляної кислоти з рН 3,2, у якості рухомої фази А і 0,1% гептафторомасляної кислоти з рН 3,2 в ацетонітрилі в якості рухомої фази В. Градієнт починається від 3% (Спочатку) до 15% рухомої фази В за 20 хв (причому сполука з ВЧУ1,22 елюється при близько 10,7 хв). Мас-детектування виконано з використанням іонізації електророзпиленням в режимі позитивних іонів. Елюат також контролювали при 254 нм, використовуючи матричний фотодіодний детектор. МС/МС фрагментацію виконували на позитивний іон з m/z 737,3, використовуючи азот в якості газу для співудару з енергією співудару, встановлений при 35 В.

Приклад 8: Стабілізуючий ефект натрій хлориду в композиціях СХА-201

А. Зменшення кількості сполуки, що виходить при часі утримання 63 хвилини, в композиції СХА-201

Дослідження стабільності проводили при 25 °С і аналізували за допомогою ВЕРХ. Композиції СХА-201 містять цефтолозан і тазобактам та додатково містять великі, середні або малі кількості натрій хлориду (480, 125 або 62,5 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану, відповідно). Порівняння композицій приведено в Таблиці 14. Кількості сполуки з ЧУ 63', визначено за допомогою методу ВЕРХ, узагальнено в Таблиці 15.

Таблиця 14

Порівняння композицій СХА-201

Серія	СХА-101	NaCl	Тазобактам
С1	10%	Високий	Na
С2	20%	Середній	Na
С3	20%	Низький	Na
С4	20%	Середній	Аргінат
С5	20%	Низький	Аргінат

Таблиця 15

Площа піка з ЧУ 63' при зберіганні протягом 3 місяців при 25 °С/відносній вологості 60%

Зразок	Склад	1-й збір даних		2-й збір даних		3-й збір даних	
		ЧУ	Площа, %	ЧУ	Площа, %	ЧУ	Площа, %
С1	Високий вміст солі + тазобактам Na	63,90	0,03	63,30	0,08	62,49	0,14
С2	Середній вміст солі + тазобактам Na	63,78	0,06	63,12	0,12	62,45	0,28
С3	Низький вміст солі + тазобактам Na	63,75	0,12	63,11	0,14	62,46	0,29
С4	Середній вміст солі + тазобактаму Arg	63,76	0,10	63,16	0,13	62,44	0,28
С5	Низький вміст солі + тазобактаму Arg	63,72	0,08	63,14	0,16	62,46	0,33

Висновок: Через три місяці, склади з пониженим вмістом солі були не такими стабільними, як склади з більш високим вмістом солі; і залежності вказують, що зменшення вмісту солі приводить до збільшення кількості сполуки з ЧУ= 63 хвилин в по меншій мірі 1,5 рази, що виміряне за допомогою ВЕРХ. Композиції, що містять 480 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану, характеризувались найменшою кількістю сполуки з ЧУ 63' через 3 місяці при 25 °С. Кількість сполуки з ЧУ 63' в композиціях, що містять 125 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану, була більше в 1,5 рази або більше, ніж кількість сполуки з ЧУ 63' в композиціях, що містять 480 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану. Кількість сполуки з ЧУ 63' в композиціях, що містять 62,5 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану, була більше в 2 рази або більше, ніж кількість сполуки з ЧУ 63' в композиціях, що містять 480 мг NaCl на 1000 мг цефтолозану. Таким чином, композиції СХА-201, що містять великі кількості натрій хлориду(наприклад, 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану), були більш хімічно стабільні, ніж композиції, що містять невеликі кількості натрій хлориду(наприклад, менше ніж 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану).

В. Підвищення чистоти цефтолозану в фармацевтичних композиціях СХА-201 з різноманітними кількостями натрій хлориду

Дослідження стабільності проводили при 30 °С і 60 °С і аналізували за допомогою ВЕРХ. Вміст натрій хлориду в композиціях СХА-201 представлено в Таблиці 16. Данні, отримані за допомогою ВЕРХ при 60 °С, узагальнені в Таблицях 17-20. Данні також наносили на графіки,

представлені на Фіг. 8-11, щоб показати зміну чистоти, кількість сполук, що відповідає Піку 1, сполуки з ВЧУ 0,43, сполуки, що відповідає Піку 3, і сполуки, що відповідає Піку 7, в композиціях СХА-201 в залежності від вмісту NaCl.

Таблиця 16

Вміст натрій хлориду в композиціях СХА-201

Зразки	Вміст NaCl
B1	481,0 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану
B2	125,0 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану
B3	75,0 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану
B4	50,0 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану

5

Таблиця 17

Чистота цефтолозану в композиціях СХА-201 з різними кількостями натрій хлориду

	День	B1	B2	B3	B4
t0	0	98,1	97,8	97,8	97,7
1 день/60 °C	1	97,2	96,3	96,2	96,0
1 день/30 °C	1	98,2	97,7	97,6	97,6
3 дні/60 °C (Δ_{t0-t3})	3	95,4 (2,7)	94,9 (2,9)	94,7 (3,1)	94,6 (3,1)
3 дні/30 °C	3	98,0	97,5	97,4	97,3
7 днів/60 °C	7	92,7	93,8	93,6	93,4
7 днів/30 °C	7	97,8	97,2	97,0	96,9
Всього Δ /60 °C		5,3	4,0	4,2	4,3
Всього Δ /30 °C		0,3	0,6	0,8	0,8

Таблиця 18

Площі піку в ВЕРХ для сполуки, що відповідає піку 1, в композиціях СХА-201 з різними кількостями натрій хлориду

	День	B1	B2	B3	B4
t0	0	0,47	0,38	0,38	0,41
1 день/60 °C	1	1	1,08	1,09	1,14
1 день/30 °C	1	0,48	0,44	0,45	0,49
3 дні/60 °C	3	1,85	1,64	1,66	1,71
3 дні/30 °C	3	0,53	0,53	0,56	0,61
7 днів/60 °C	7	3,3	2,28	2,25	2,29
7 днів/30 °C	7	0,62	0,67	0,71	0,77
Збільшення, % /60 °C		2,83	1,9	1,87	1,88
Збільшення, % /30 °C		0,15	0,29	0,33	0,36

Таблиця 19

Загальні площі піків в ВЕРХ для сполуки з ВЧУ0,43 і сполуки, що відповідає піку 3, в композиціях СХА-201 з різними кількостями натрій хлориду

	День	B1	B2	B3	B4
t0	0	0,15	0,12	0,12	0,12
1 день/60 °C	1	0,36	0,35	0,31	0,32
1 день/30 °C	1	0,13	0,12	0,13	0,12
3 дні/60 °C	3	0,92	0,67	0,65	0,62
3 дні/30 °C	3	0,17	0,16	0,17	0,16
7 днів/60 °C	7	1,29	0,78	0,75	0,71
7 днів/30 °C	7	0,19	0,19	0,20	0,20

Продовження таблиці 19

Збільшення, % /60 °C		1,14	0,66	0,63	0,59
Збільшення, % /30 °C		0,04	0,07	0,08	0,08

Таблиця 20

Площі піку в ВЕРХ для сполуки, що відповідає піку 7,
в композиціях СХА-201 з різними кількостями натрій хлориду

	День	B1	B2	B3	B4
t0	0	0,69	1,01	1,01	1,01
1 день/60 °C	1	0,73	1,12	1,15	1,18
1 день/30 °C	1	0,68	1,00	0,99	0,95
3 дні/60 °C	3	0,8	1,24	1,27	1,27
3 дні/30 °C	3	0,68	1,00	1,01	1,03
7 днів/60 °C	7	0,94	1,32	1,35	1,4
7 днів/30 °C	7	0,68	1,02	1,05	1,06
Збільшення, % /60 °C		0,25	0,31	0,34	0,39
Збільшення, % /30 °C		Не розраховували	0,01	0,04	0,05

Висновок: Данні по стабільності демонструють, що високий вміст натрій хлориду збільшує стабільність композицій СХА-201.

Встановлено, що подібно композиціям СХА-101, композиції СХА-201, що містять великі кількості натрій хлориду (наприклад, 125-1000 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану) були більш хімічно стабільні, ніж композиції СХА-201, що містять малі кількості натрій хлориду (наприклад, менш ніж 125 мг натрій хлориду на 1000 мг цефтолозану). В Таблиці 17 показано, що до 3 дня нагрівання при 60 °C, зразок В1, який містить найбільш високу концентрацію солі, є найбільш стабільним, тобто, характеризується найбільш низьким Δ_{10-13} серед всіх зразків. До 3 дня зразок з найменшою концентрацією солі, В4, характеризується найбільш високим Δ_{10-13} , що вказує на найбільш сильний розклад. В цілому, В4 розклався на 15% більше, ніж В1.

Приклад 9: Спосіб виробництва композиції СХА-201 (що містить тазобактам і цефтолозан) змішуванням

А. Стерильне сухе змішування нерозфасованого ліофілізованого цефтолозану і нерозфасованого ліофілізованого тазобактаму

Використовують енергозберігаючий барабанний змішувач, який перемішує речовини обертанням, а також переміщенням шару вгору і вниз. Типова методика змішування представлена нижче, а також показана на Фіг. 1. В змішувач завантажували 23,4 кг нерозфасованого продукту СХА-101 і 5,4 кг нерозфасованого тазобактаму. І СХА-101, і тазобактам попередньо окремо ліофілізували. Суміш перемішували протягом 180 хвилин. Використовували виробничі аналізи вмісту як СХА-101, так і тазобактаму, щоб оцінити гомогенність, відбираючи проби змішаних речовин із трьох різних місць. Відносно стандартне відхилення (BCV) для аналізу вмісту СХА-101 і тазобактаму складало не більше 2%, BCV для відношення СХА-101/тазобактам складало не більше 2% (див. Таблицю 21).

Таблиця 21

Виробничі аналізи зразків після змішування для композиції СХА-201 в трьох різних місцях

Тест	Допустимі межі (очікувана величина)	Результати			
		Відбір проб	60 хвилин	120 хвилин	180 хвилин
Вміст: Цефтолозан ¹	30,4 %-37,2 %	1	34,24	34,07	34,42
		2	34,62	34,21	34,66
		3	34,71	34,60	34,85
		Середнє ³	34,52	34,30	34,64
		BCV%	0,72	0,80	0,63

Продовження таблиці 21

Вміст: Тазобактам ²	15,2 %-18,6 %	1	17,96	18,20	17,12
		2	16,90	18,26	16,51
		3	17,27	16,93	17,02
		Середнє ³	17,38	17,80	16,89
		BCV%	3,10	4,22	1,96
Відношення вмістів (маса/маса) цефтолозан/тазобактам	2,00 ⁴	1	1,91	1,87	2,01
		2	2,05	1,87	2,10
		3	2,01	2,04	2,05
		Середнє ³	1,99	1,93	2,05
		BCV%	3,69	5,12	2,2

BCV = відносне стандартне відхилення

¹ Теоретичне значення: 33.96 % Допустимі межі знаходяться в інтервалі 90 % - 110 % від теоретичного значення.

5 ² Теоретичне значення: 16.99 % Допустимі межі знаходяться в інтервалі 90 % - 110 % від теоретичного значення.

³ Відбирають три зразки в кожен момент часу в трьох різних місцях для визначення масової концентрації в процентах для цефтолозану і тазобактаму. "Середнє" являє собою усереднений процентний вміст або масове відношення цефтолозан/тазобактам.

10 ⁴ Допустимі межі були встановлені на основі зміни характеристик у часі для партій.

B. Упаковка в Sterbags®

Потім порошкову суміш засипають в Sterbags®.

C. Готовий лікарський препарат CXA-201

15 Для отримання готового лікарського препарату, який являє собою фармацевтичну композицію, що містить CXA-101 і тазобактам в співвідношенні 1000 мг/500 мг, його фасують і упаковують. Складні контейнери промивають WFI і депірогенізують в депірогенізаційному тунелі класу 100 при температурі 320 °C. Попередньо вимиті і силіконізовані пробки стерилізують в автоклаві протягом 40 хвилин при 121 °C. Нерозфасований препарат упаковують в контейнер Sterbag®, що складається із трьох пакетів. Зовнішній пакет очищають дезінфікуючою речовиною в чистій кімнаті класу 10000. Пакети поміщають в бокс, який пронизує УФ - випромінювання, де їх піддають дії УФ- випромінювання (> 20 мкВт/см²) протягом 20 хвилин для стерилізації поверхні зовнішнього пакету. Зовнішній пакет видаляють і залишають в УФ-боксі. Середній пакет поміщають в витяжну шафу з ламінарним потоком повітря (ЛПП) класу A. Стерильний середній пакет видаляють під ЛПП. Стерильний внутрішній пакет у формі флакону потім
20 поміщають в стерильний контейнер із нержавіючої сталі і приєднують до машини для наповнення.
25

Складні прозорі контейнери I типу, місткістю 30 мл, заповнили стерильним нерозфасованим препаратом CXA 101 / тазобактаму в атмосфері азоту. Стерильний лікарський препарат подається самопливом в машину для наповнення під ЛПП. Маса заповнених контейнерів періодично перевіряють протягом процесу заповнення, щоб переконаватися в правильній роботі лінії наповнення. Операції наповнення й закупорювання виконували в умовах класу 100 з ЛПП. Закупорювання ковпачками і миття контейнерів, що виконується в чистій кімнаті класу 10000.

Приклад 10: Оцінка комбінованого лікарського препарату, отриманого змішуванням

35 A. Виготовлення комбінованого лікарського препарату, отриманого змішуванням (композиція CXA-201)

Лікарський препарат був отриманий змішуванням, як описано вище в Прикладі 9, в лабораторному масштабі з використанням невеликого змішувача. Компоненти композиції, отриманої змішуванням, представлені в Таблиці 22.

Таблиця 22

Компоненти композиції, отриманої змішуванням

Композ. СХА-201	Компонент	Сполука	Кількість у вигляді активних компонентів
	СХА-101 для ін'єкцій нерозфасований (25 г)	Цефтолозан	10,8 г
		L-Аргінін	6,7 г
		Лимонна кислота	233 мг
		Натрій хлорид	5,2 г
	Натрій тазобактамат стерильний нерозфасований (6 г)		5,4 г (тазобактаму у формі вільної кислоти)

- В. Дослідження стабільності в стресових умовах
- 5 Дослідження стабільності композиції СХА-201, отриманої за допомогою процесу змішування, були проведені при 25 °С і 40 °С. Композицію аналізували за допомогою методики ВЕРХ, описаної в Прикладі 1. Наступні Таблиці 23 і 24 узагальнюють дані ВЕРХ в початковий момент часу, через один місяць (Т1) і через три місяці (Т2).

Таблиця 23

Данні по стабільності композиції СХА-201,
отриманої змішуванням, при 25 °С/відносній вологості 60 %

Досліджувані компоненти	Специфікація	T0	T1 25 °С	T2 25 °С
Споріднені домішки				
-Пік 1	< 1,50 %	0,61 %	0,93 %	1,08 %
-Пік 2	< 0,40 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 3	< 0,30 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 4	< 0,80 %	0,03 %	0,03 %	0,04 %
-Пік 5	< 1,00 %	0,09 %	0,12 %	0,13 %
-Пік 6	< 0,15 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 7	< 2,00 %	1,28 %	1,34 %	1,35 %
-Пік 8	< 0,15 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 9	< 0,60 %	0,03 %	<0,03 %	0,03 %
-Пік 10,11	< 0,30 %	<0,03 %	0,04 %	0,05 %
Один.нест.	< 0,15 %	0,13 %	0,13 %	0,14 %
Всього	< 5,00 %	2,49 %	3,03 %	3,28 %
Аналіз СХА-101	Теор., %=32,6 %	32,5 %	Немає даних	Немає даних
Аналіз тазобактаму	Теор., %=17,4 %	18,2 %	Немає даних	Немає даних
Сполука А, споріднена тазобактаму	< 4,0 %	0,07 %	0,12 %	0,14 %
К.Ф.	< 4,0 %	2,6 %	Немає даних	Немає даних
pH	5,0-7,0	6,0	5,6	5,1

Таблиця 24

Данні по стабільності композиції СХА-201,
отриманої змішуванням, при 40 °С/відносній вологості 75 %

Досліджувані компоненти	Специфікація	T0	T1 40 °С	T2 40 °С
Споріднені домішки				
-Пік 1	< 1,50 %	0,61 %	1,66 %	2,28 %
-Пік 2	< 0,40 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 3	< 0,30 %	<0,03 %	<0,03 %	0,04 %

Продовження таблиці 24

-Пік 4	< 0,80 %	0,03 %	0,04 %	0,05 %
-Пік 5	< 1,00 %	0,09 %	0,13 %	0,14 %
-Пік 6	< 0,15 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 7	< 2,00 %	1,28 %	1,41 %	1,46 %
-Пік 8	< 0,15 %	<0,03 %	<0,03 %	<0,03 %
-Пік 9	< 0,60 %	0,03 %	<0,03 %	0,03 %
-Пік 10,11	< 0,30 %	<0,03 %	0,08 %	0,09 %
Один. нест.	< 0,15 %	0,13 %	0,14 %	0,13 %
Всього	< 5,00 %	2,49 %	4,21 %	5,27 %
Визначення СХА-101	Теор., %=32,6 %	32,5 %	Немає даних	Немає даних
Визначення тазобактаму	Теор., %=17,4 %	18,2 %	Немає даних	Немає даних
Сполука А, споріднена тазобактаму	< 4,0 %	0,07 %	0,35 %	0,54 %
К.Ф.	< 4,0 %	2,6 %	Немає даних	Немає даних
pH	5,0-7,0	6,0	5,0	4,4

С. Висновок

Данні як при 25 °С, так і при 40 °С показали, що процес змішування приводить до повного пригнічення утворення сполуки з ВЧУ= 1,22.

Приклад 11: Вибір підлужуючого агента

Композиції для внутрішньовенного введення мають бути розроблені таким чином, щоб їх pH було аналогічним pH крові людини для зменшення судинних ускладнень. Рекомендоване pH знаходиться у межах між 5 і 9 (ідеальне значення pH як можна ближче до 7,4). Відхилення від цього рекомендованого інтервалу pH для композиції, яку вводять внутрішньовенно, може призводити до розвитку ускладнень, таких як флебіт, або запалення вен. Marc Stranz, A Review of pH and Osmolarity, 6 Int'l J. of Pharm. Compounding 216, 218 (May/June 2002). Нажаль, тільки невелика кількість інфузійних розчинів лікарських засобів стабільні при pH, придатному для внутрішньовенного введення. В залежності від молекулярної структури лікарський засіб найбільш стабільний або має найбільшу розчинність в конкретному інтервалі pH (наприклад, pH < 6), і відхилення від цього pH може призводити до посилення розкладу лікарського засобу. Таким чином, необхідно знайти баланс між безпечними рамками pH і оптимальною стабільністю лікарського засобу в композиціях для внутрішньовенного введення. Marc Stranz, The Implications of Osmolality, Osmolarity and pH in Infusion Therapy, INS Annual Conference (May 2005).

Необхідний склад з pH, близьким до фізіологічного. Внаслідок того, що при розчиненні цефтолозану pH розчину (2 %) складає 1,92, необхідний підлужуючий агент. Спочатку в дослідженнях стабілізуючих агентів були включені натрій гідроксид, L-аргінін, трис, натрій гідрокарбонат, меглюмін, діетаноламін і триетаноламін. Зразки, що містять 100 мг цефтолозан сульфату, 22,9 мг натрій хлориду, 200 мг мальтози і 2 мг безводної лимонної кислоти, були приготовані, і pH було встановлено рівним 4. Зразки ліофілізували, і порошки зберігали при 70 °С протягом 3 днів, при 60 °С протягом 3, 6 і 9 днів і при 40 °С протягом одного місяця. Потім ці зразки аналізували на вміст цефтолозану. Результати приведені нижче в Таблиці 25.

Таблиця 25

Вплив підлужуючого агента на вилучення цефтолозану

Зберігання ↓	5. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3	1. 3. 1. 3
70 °С, 3 дні	93,3	93,0	83,1	93,8	71,2	52,7	28,0
60 °С, 3 дні	97,0	96,3	93,5	93,9	94,4	91,6	67,2
60 °С, 6 днів	95,7	95,5	89,8	96,0	89,8	83,6	59,0
60 °С, 9 днів	93,9	93,1	87,5	93,8	88,7	82,0	75,9
40 °С/75 % відносна вологість, 1місяць	97,3	97,0	95,1	97,6	97,6	94,4	94,4

Вилучення цефтолозану було незмінно вище близько 90 % в присутності натрій гідроксиду, L-аргініну або натрій гідрокарбонату. Хоча натрій гідроксид добре підходив, як сильна основа,

він може полегшувати основний гідроліз активного інгредієнту при збільшенні масштабу і ускладнити висушування при ліофілізації порівняно з іншими підлужуючими агентами. Отже, натрій гідроксид не розглядали при подальшій розробці складу. Таким чином, в якості підлужуючого агента для складу був обраний L-аргінін.

- 5 Щоб впевнитися, що L-аргінін є підходящим підлужуючим агентом, було проведено дослідження, в якому порівнювали L-аргінін і натрій гідрокарбонат. В цьому дослідженні готували розчини, які містили цефтолозан у присутності натрій хлориду і лимонної кислоти, доведені до pH приблизно 6 або L-аргініном, або натрій гідрокарбонатом. Потім розчини ліофілізували, а зразки розподіляли для пришивдшеного і звичайного зберігання. Зведення всіх
- 10 додаткових сполук і pH при різних умовах через 1 місяць представлено в Таблиці 26.

Таблиця 26

Вплив L-аргініну і натрій гідрокарбонату на споріднені цефтолозану домішки при зберіганні, pH 6

Склад нерозфасованого розчину на 1000 мг цефтолозану у вигляді вільної основи	632 мг L-аргініну 485 мг натрій хлориду 21 мг лимонної кислоти		288 мг натрій гідрокарбонату 481 мг натрій хлориду 21 мг лимонної кислоти	
Умови зберігання	Всього споріднених домішок	pH зразку	Всього споріднених домішок	pH зразку
Спочатку	1,42 %	5,8	2,12 %	5,8
5 °C, 1 місяць	1,38 %	5,8	2,66 %	5,6
25 °C, 1 місяць	1,74 %	5,5	4,99 %	4,8
40 °C, 1 місяць	2,32 %	5,0	5,93 %	4,5

- Як видно із таблиці, зразок, який містив гідрокарбонат, продемонстрував більше збільшення кількості споріднених домішок і менш стійкий профіль pH. Відповідно, було вирішено залишити L-аргінін в якості підлужуючого агента в складі.
- 15

Приклад 12: Компоненти композиції СХА-201

Приклад складу композиції цефтолозану (суміші субстанції цефтолозану із допоміжними речовинами, такими як лимонна кислота, натрій хлорид і L-аргінін, з наступною ліофілізацією в стерильних умовах) знаходиться нижче в Таблиці 27.

20

Таблиця 27

Склад композиції цефтолозану

Компонент	Цільова композиція мг/г	Кількість на партію (кг)	
		1	2
Цефтолозан сульфат ¹⁾	172,1	114,0	202,6
Лимонна кислота, безводна, згідно фармакопеї США	3,2	2,1	3,7
Натрій хлорид, згідно фармакопеї США	73,1	48,3	86,0
L-Аргінін, згідно фармакопеї США	~90 QS до необхідного pH ¹⁾	59,7	106,0
Вода для ін'єкцій, згідно фармакопеї США	QS до 1000	QS	QS
Загальний об'єм партії		660	1175

1) Цефтолозан сульфат додають на основі його вимірної активності для отримання 150 мг вільної основи / г розчину

- 2) L-аргінін додають в необхідній кількості, щоб pH нерозфасованого розчину складав 6,5±0,5; 90 мг на грам розчину, вважають типовою кількістю.
- 25

Приклад складу лікарського препарату цефтолозану/тазобактаму представлений в Таблиці 28 нижче.

Склад лікарського препарату цефтолозану/тазобактаму

Компонент	Кількість в розрахунку на контейнер, мг	Кількість на партію (кг)
Композиція на основі цефтолозану ⁱ⁾	2255	112,8
Тазобактам ⁱⁱ⁾	537	26,9
Азот, природний потік ⁱⁱⁱ⁾	-	-
Всього	2792	139,7
Загальний об'єм партії, кг		139,7
Загальна кількість в контейнерах		50 000

i) Необхідне наповнення для цефтолозану складає 1000 мг вільної основи, яку додають в контейнер у вигляді композиції. Кількість 2255 мг базується на 100 % теоретичній активності композиції. Фактична маса буде варіюватися в залежності від виміряної активності.

5 **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Необхідне наповнення для тазобактаму складає 500 мг вільної кислоти, яку додають в контейнер у вигляді натрієвої солі. Кількість 537 мг базується на 100 % теоретичній активності.

10 iii) Азот, **Ошибка! Источник ссылки не найден.** використовують як допоміжну речовину, що використовується у виробничому процесі, для захисту контейнерів після їх заповнення порошком і до закриття пробками.

Дозована композиція для розчинення представлена в Таблиці 29.

Таблиця 29

Дозовані композиції на основі цефтолозану/тазобактаму для ін'єкцій, 1000 мг/500 мг

Компонент	Функція	Номінальний вміст мг в розрахунку на контейнер
Композиція цефтолозану ¹⁾	Цефтолозан сульфат	Активний
	Лимонна кислота, безводна	Комплексоутворюючий агент
	Натрій хлорид	Стабілізуючий агент
	L-Аргінін	Підлужуючий агент
Натрій тазобактамат ³⁾	Активний	600 ² Q.S. для регулювання pH
Азот	(а) Допоміжна речовина, що використовується у виробничому процесі ^(а)	Q.S.
Загальна маса		2792
<p>1) Фактична кількість композиції на основі цефтолозану буде варіюватися на основі виміряної активності. 1147 мг цефтолозан сульфату відповідає 1000 мг цефтолозану у вигляді вільної основи.</p> <p>2) L-аргінін додають в необхідній кількості до досягнення pH нерозфасованого розчину 6,5±0,5; 600 мг на грам розчину вважають типовою кількістю.</p> <p>3) Фактична кількість натрій тазобактамаму буде варіюватися на основі виміряної активності. 537 мг натрій тазобактамаму відповідає 500 мг тазобактаму у вигляді вільної кислоти.</p> <p>4) Атмосферу азоту використовують після розподілення порошків по контейнерам і до закупорювання кришками.</p>		

15 Приклад 12a: Розробка і впровадження системи для запобігання перехресного забруднення згідно інструкції FDA

20 Нещодавно опублікована (квітень 2013 г.) інструкція Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів для виробництва непеніцилінових бета-лактамних лікарських засобів: Поточні правила організації виробництва і контролю якості лікарських засобів (CGMP) для запобігання перехресного забруднення, вказує на необхідність запобігання перехресного забруднення для виробничих об'єктів, на яких виробляють непеніцилінові бета-лактамні лікарські засоби. В даному документі представлені стадії розробки і введення системи

для запобігання перехресного забруднення внаслідок введення як стерильного проміжного препарату цефтолозану, так і натрій тазобактамату на один виробничий об'єкт, що відповідає інструкції FDA.

Стадії розділення для відповідності інструкції FDA можуть включати, але не обмежуватися:

- 5 - Переміщенням всіх інших лікарських препаратів в інші місця.
- Розділення лінії наповнення для препарату цефтолозану/тазобактаму і лінії наповнення для ветеринарного препарату цефаліну.
- Створення окремих систем ОВКП.
- Організація окремих складських приміщень.
- 10 - Використання окремих речовин, стоків і персоналу.
- Спорудження проміжних виробничих приміщень для переодягання і доступу до лінії, що використовується для препарату цефтолозану/тазобактаму.
- Спорудження нових перегородок, зміна і укріплення існуючих перегородок.
- Обладнання наявних аварійних виходів аварійною сигналізацією і ущільнювачами, щоб
- 15 повністю розділити обидві лінії на всіх поверхнях об'єкту.
- Окремий обслуговуючий персонал для кожної частини виробничого об'єкту, включаючи різні кольори форми для кожної частини виробничого об'єкту.
- Окреме обладнання та інструменти для кожної частини виробничого об'єкту.
- План ліквідації наслідків аварій

20 Приклад 13: Фізико-хімічні і біологічні властивості цефтолозану/тазобактаму для ін'єкцій, 1000 мг/500 мг

Якщо препарат призначений для внутрішньовенного використання, деякі властивості важливі для фізіологічної сумісності. Серед них – зернистість речовини, стерильність, межа ендотоксинів, рН і осмоляльність. Зернистість речовини і стерильність контролюють під час

25 виробництва. Лікарський препарат обробляють в стерильних умовах протягом всього виробничого процесу, включаючи лікарські препарати цефтолозану, натрій тазобактамату і цефтолозану/тазобактаму в контейнері.

рН компонентів лікарського препарату цефтолозану/тазобактаму контролюють на рівні приблизно 6, щоб забезпечити фізіологічний комфорт і в той же час гарантувати належну

30 стабільність лікарських субстанцій. рН компонентів проміжного препарату цефтолозану під час змішування контролюють на рівні $6,5 \pm 0,5$, при випуску на рівні від рН 5 до 7. рН натрій тазобактамату контролюють при випуску на рівні від 5 до 7.

Цефтолозан/тазобактам після розчинення в ізотонічному розчині натрій хлориду і розбавленні для інфузії також ізотонічним розчином натрій хлориду (10 мг/мл цефтолозану; 5

35 мг/мл тазобактаму) є дещо гіпертонічним з осмоляльністю приблизно 500 мосмоль/кг. Однак, дещо гіпертонічні розчини для внутрішньовенних інфузій часто зустрічаються, так як лікарські препарати часто готують і розбавляють вже ізотонічними розчинами, такими як ізотонічний розчин натрій хлориду. Загальноприйнята максимальна верхня межа для периферичного

40 внутрішньовенного введення складає приблизно 900 мосмоль/кг, хоча через центральну вену зазвичай вводять суміші з 600-900 мосмоль/кг. Отже, щоб бути в межах цього інтервалу, препарат для інфузії має характеризуватися осмоляльністю менше 600 мосмоль/кг.

Приклад 14: Визначення осмоляльності композицій СХА-201

Зразки СХА-101 і тазобактаму (№1 - №3) розчиняли як вказано нижче:

Зразок № 1: Зважують 0,103 г натрій тазобактамату і 0,462 г СХА-101 і розчиняють в 4 мл

45 WFI і 6 мл ізотонічного розчину натрій хлориду (фармакопея США).

Зразок № 2: Зважують 0,103 г натрій тазобактамату і 0,462 г СХА-101, розчиняють в 4 мл WFI і додають 10 мл ізотонічного розчину натрій хлориду (фармакопея США).

Зразок № 3: Зважують 0,103 г натрій тазобактамату і розчиняють в 1 мл WFI, а 0,462 г СХА-101 розчиняють в 1 мл WFI, потім змішують разом і додають 10 мл ізотонічного розчину натрій

50 хлориду (фармакопея США).

Натрій тазобактамат (активність: 97,5 %)

СХА-101 (активність: 43,3 %)

Вода для ін'єкцій WFI

Ізотонічний розчин натрій хлориду згідно фармакопеї США

55 Осмоляльність зразків (№1 - №3) СХА-101 і тазобактаму потім визначали за допомогою осмометра по зниженню точки замерзання (мається в наявності у Advanced Instruments, Inc.).

Таблиця 30

Осмоляльність отриманих розчинів

Зразок №	Конц. СХА-101 (мг/мл)	Конц. натрій тазобактамату (мг/мл)	WFI	Розчин натрій хлориду	Осмоляльність (мосмоль/кг)
1	20,0	10,0	40 % (40 мл)	60 % (60 мл)	589
2	14,3	7,1	29 % (40 мл)	71 % (100 мл)	512
3	16,7	8,3	17 % (20 мл)	83 % (100 мл)	604

- 5 Дозовану лікарську форму композиції, представленої в Таблиці 29, розчиняли в 10 мл стерильної води для ін'єкцій або ізотонічного розчину натрій хлориду (фармакопея США), потім додавали в пакети, що містять 100 мл 5 % розчину декстрази для ін'єкцій (D5W) або 0,9 % розчину натрій хлориду (NS), і визначали осмоляльність отриманого розчину в пакеті, як показано в Таблиці 30а нижче.

Таблиця 30а

а

Осмоляльність розчину цефтолозану в пакеті (мосмоль/кг)

Момент часу	стерильна WFI – D5W	NS – D5W	стерильна WFI – NS	NS – NS
ЧУ T0	446	470	449	478

- 10 В Таблиці 30а значення осмоляльності для наступних способів розчинення препарату визначали, використовуючи композицію, представлену в Таблиці 29:
- 5 % декстроза для ін'єкцій, згідно фармакопеї США, 100 мл пакет (Baxter)
 - 0,9 % натрій хлорид для ін'єкцій, згідно фармакопеї США, 100 мл пакет (Baxter)
 - стерильна WFI – D5W: розчиняють в стерильній WFI, потім додають в пакет, що містить
- 15 5 % розчин декстрази для ін'єкцій
- NS – D5W: розчиняють в ізотонічному розчині натрій хлориду згідно фармакопеї США, потім додають в пакет, що містить 5 % розчин декстрази для ін'єкцій
 - стерильна WFI – NS: розчиняють в стерильній WFI, потім додають в пакет, що містить
- 20 0,9 % розчин натрій хлориду для ін'єкцій
- NS – NS: розчиняють в ізотонічному розчині натрій хлориду згідно фармакопеї США, потім додають в пакет, що містить 0,9 % розчин натрій хлориду для ін'єкцій
- Приклад 15: Допоміжні речовини для проміжного препарату цефтолозану
- Допоміжні речовини в типових композиціях цефтолозану були вибрані для забезпечення стабільності і придатності для переробки лікарської субстанції цефтолозану в лікарський
- 25 препарат. Конкретні допоміжні речовини, їх кількості і функції і представлені в Таблиці 31. Всі допоміжні речовини є нормативними і типовими для стерильних лікарських форм, і не потребують жодної додаткової обробки перед введенням в склад. Допоміжні речовини використовуються в кількостях, які знаходяться в інтервалі, встановленому для інших препаратів, схвалених FDA, як описано в Базі даних неактивних інгредієнтів (IID).
- 30

Таблиця 31

Допоміжні речовини, що використовуються в композиції на основі цефтолозану

Компонент	Функція	Кількість, мг/контейнер	Концентрація в розчині для інфузії, %	Підстава для включення	Інтервал згідно Базі даних неактивних інгредієнтів (IID)
Лимонна кислота	Комплексоутворюючий агент	21	0,02	Використовується для запобігання зміні кольору і розкладу	від 0,0025 до 50 %

Натрій хлорид	Стабілізуючий агент	487	0,49	Використовується в якості стабілізуючого агенту для цефтолозан сульфату	від 0,187 до 45 %
L-аргінін	Підлужуючий агент	600 ^(a) Q.S. для регулювання рН	0,60	Використовується для регулювання рН розчину цефтолозану	від 0,29 до 88 %

Ошибка! Источник ссылки не найден. L-аргінін додають у кількості, необхідній для досягнення рН 6,5±0,5; 600 мг на контейнер вважають типовою загальною кількістю.

Приклад 16: Спосіб виробництва композиції СХА-201 (що містить тазобактам і цефтолозан) за допомогою спільного наповнення

Готовий лікарський препарат цефтолозану/тазобактаму являє собою стерильний порошок, що складається із ліофілізованих активних інгредієнтів проміжного препарату цефтолозану (композиції) і натрій тазобактамату, поміщених разом в один стерильний контейнер. Ліофілізована форма стерильного натрій тазобактамату не містить допоміжних речовин. Лікарську субстанцію цефтолозан сульфату спочатку перетворюють в стерильний проміжний препарат (композицію) змішуванням з лимонною кислотою, натрій хлоридом і L-аргініном з наступною ліофілізацією.

Повний спосіб виробництва включає типові способи: спосіб асептичної ліофілізації і спосіб асептичного заповнення порошком. Весь спосіб можна представити двома стадіями, як представлено на графічній схемі виробництва на Фіг. 12. Перша стадія являє собою виробництво стерильної композиції цефтолозану. Друга стадія являє собою заповнення контейнерів стерильними порошками лікарських засобів для отримання готового лікарського препарату. Основні стадії способу являють собою:

Отримання стерильної композиції цефтолозану складається із:

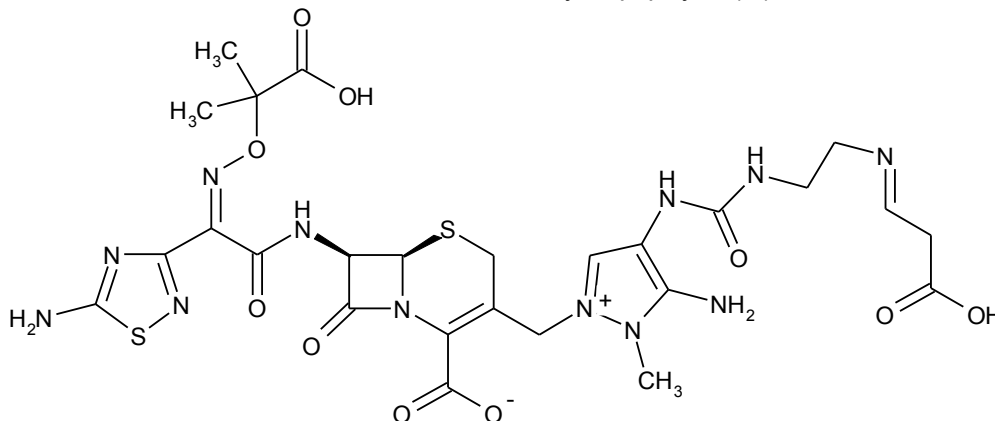
- виготовлення нерозфасованого розчину для ліофілізації;
- стерилізуючого фільтрування нерозфасованого розчину;
- ліофілізації нерозфасованого розчину для отримання нерозфасованого порошку;
- розмелювання і просіювання стерильного нерозфасованого порошку; і
- упаковки стерильного нерозфасованого порошку в Sterbags® в стерильних умовах.

Заповнення стерильними нерозфасованими порошками складається із:

- прийому стерильних порошоків цефтолозану і тазобактаму на місці;
- послідовного заповнення контейнера двома стерильними порошками в стерильних умовах;
- заповнення вільного простору в контейнері азотом;
- закупорювання та обтиск контейнера; і
- огляду контейнера перед вторинною упаковкою.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Тверда антибактеріальна фармацевтична композиція в контейнері з дозованою лікарською формою, що містить цефтолозану сульфат і тазобактам натрію, причому вказана композиція містить менше ніж або 0,15 % за масою сполуки формули (III):



як виміряно за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при довжині хвилі 254 нм, де цефтолозану сульфат і тазобактам натрію забезпечують активний цефтолозан та активний тазобактам в масовому співвідношенні 2:1, де кількість активного цефтолозану становить 1000 мг і кількість активного тазобактаму становить 500 мг, або де кількість активного цефтолозану становить 2000 мг і кількість активного тазобактаму становить 1000 мг, причому фармацевтична композиція отримана за допомогою способу, що включає стадії:

а) ліофілізації першого розчину, який містить цефтолозану сульфат при відсутності тазобактаму натрію для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; і
 б) ліофілізації другого розчину, який містить тазобактам натрію при відсутності цефтолозану сульфату для отримання ліофілізованої композиції на основі тазобактаму; і
 в) змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з композицією на основі тазобактаму для отримання твердої фармацевтичної композиції.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить менше ніж 0,1 % за масою сполуки формули (III), як виміряно за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при довжині хвилі 254 нм.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1 або 2, яка містить менше ніж 0,05 % за масою сполуки формули (III), як виміряно за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при довжині хвилі 254 нм.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка містить менше ніж 0,03 % за масою сполуки формули (III), як виміряно за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при довжині хвилі 254 нм.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, де кількість активного цефтолозану становить 1000 мг і кількість активного тазобактаму становить 500 мг.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, де кількість активного цефтолозану становить 2000 мг і кількість активного тазобактаму становить 1000 мг.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка містить 1147 мг цефтолозану і сульфату і 537 тазобактаму натрію.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що ліофілізована композиція на основі цефтолозану додатково містить агент, що стабілізує цефтолозан.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що перший розчин, який містить цефтолозану сульфат, ліофілізують при рН 6-7.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що контейнер з дозованою лікарською формою являє собою флакон або пакет, який містить цефтолозану сульфат і тазобактам натрію.

11. Розчин для ін'єкцій, який містить розчинену у фармацевтично прийнятному носії фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-10.

12. Розчин для ін'єкцій за п. 11, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій вибирають з води, 0,9 % розчину хлориду натрію і 5 % розчину декстрази.

13. Спосіб отримання твердої фармацевтичної композиції, яка містить цефтолозану сульфат і тазобактам натрію, який **відрізняється** тим, що спосіб включає стадії:

а) ліофілізації першого розчину, який містить цефтолозану сульфат при відсутності тазобактаму натрію для отримання ліофілізованої композиції на основі цефтолозану; і

б) ліофілізації другого розчину, який містить тазобактам натрію при відсутності цефтолозану сульфату для отримання ліофілізованої композиції на основі тазобактаму; і

в) змішування першої ліофілізованої композиції на основі цефтолозану з композицією на основі тазобактаму для отримання твердої антибактеріальної фармацевтичної композиції.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що перший розчин, який містить цефтолозану сульфат, має рН від 6 до 7 перед ліофілізацією.

15. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що цефтолозану сульфат і тазобактам натрію забезпечують активний цефтолозан та активний тазобактам в масовому співвідношенні 2:1.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що кількість активного цефтолозану становить 1000 мг і кількість активного тазобактаму становить 500 мг.

17. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що кількість активного цефтолозану становить 2000 мг і кількість активного тазобактаму становить 1000 мг.

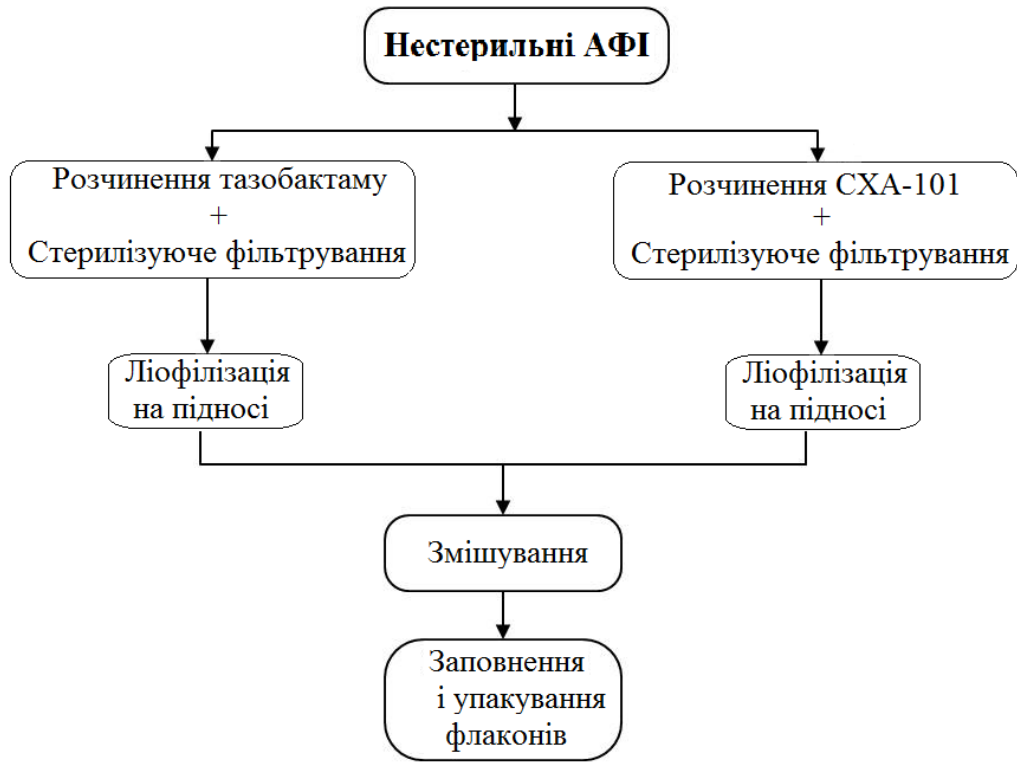


Fig. 1

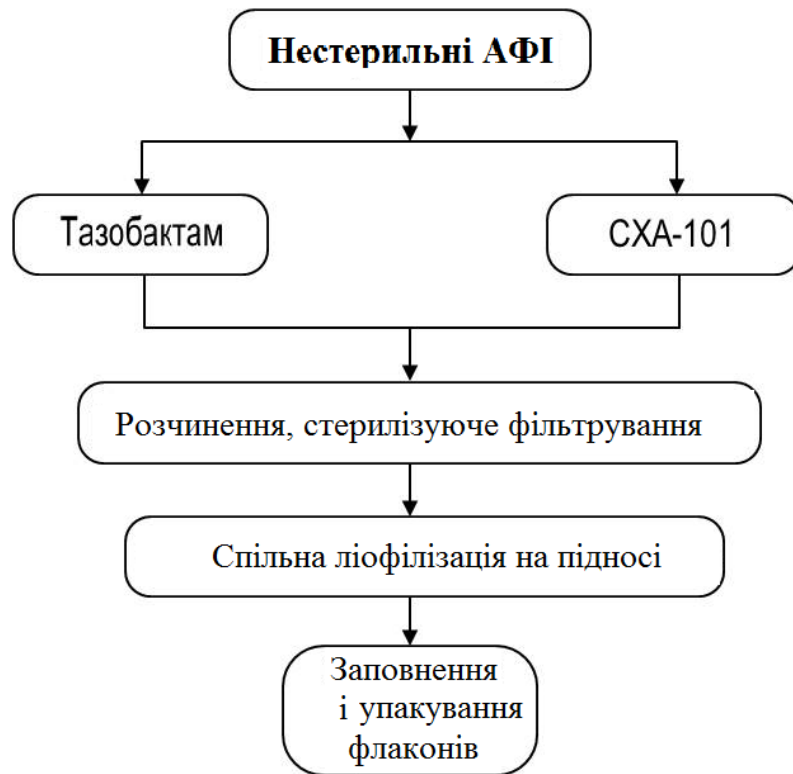


Fig. 2

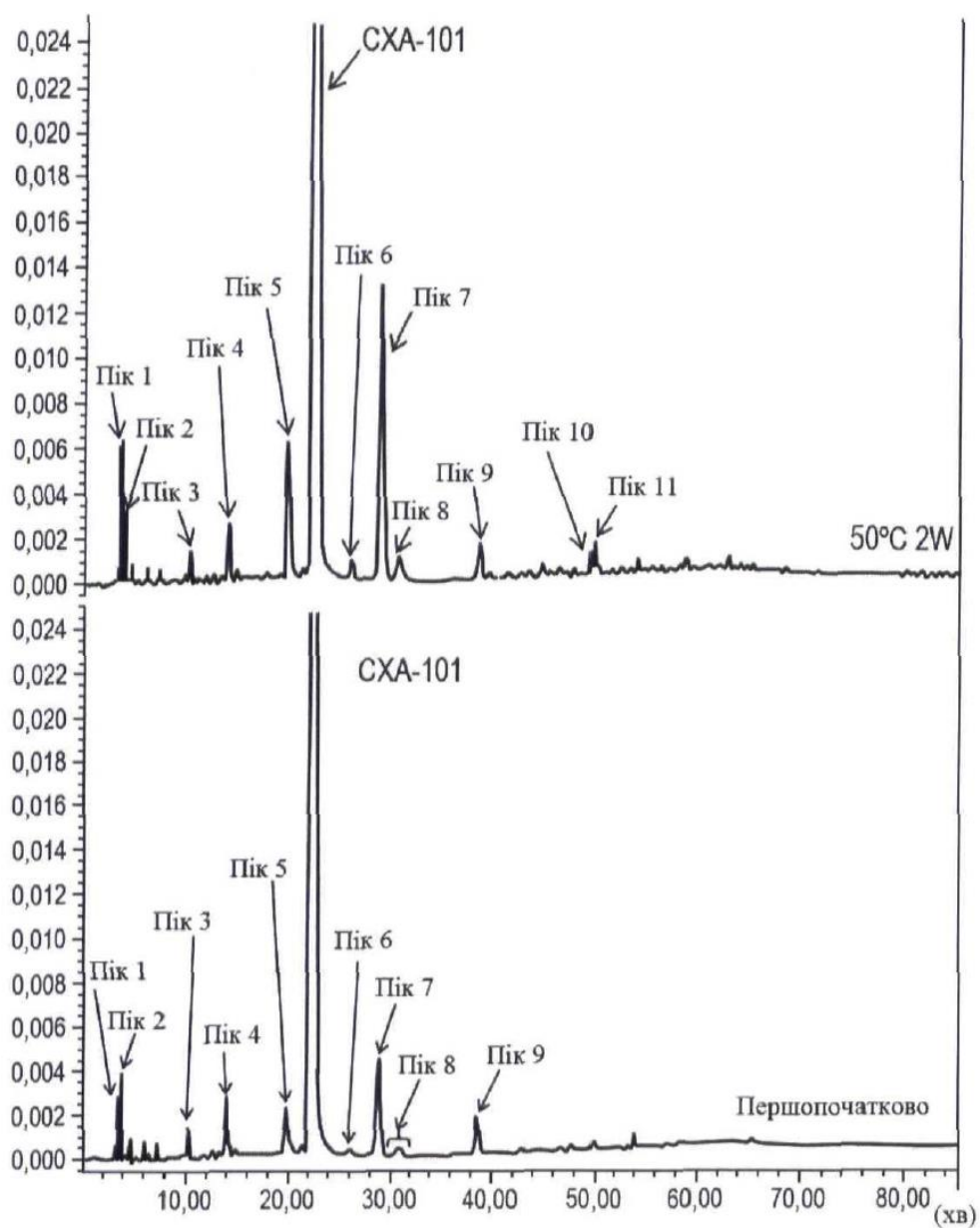


Fig. 3

Чистота цефтолозану, 60°C

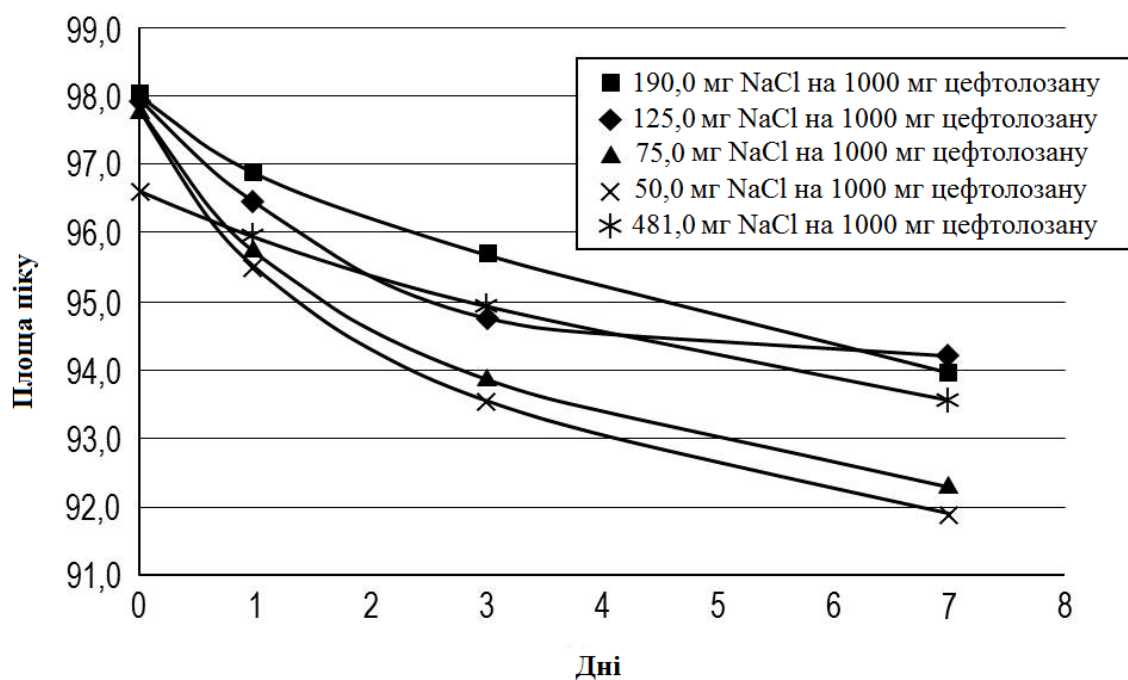


Fig. 4

Пік 1, 60°C

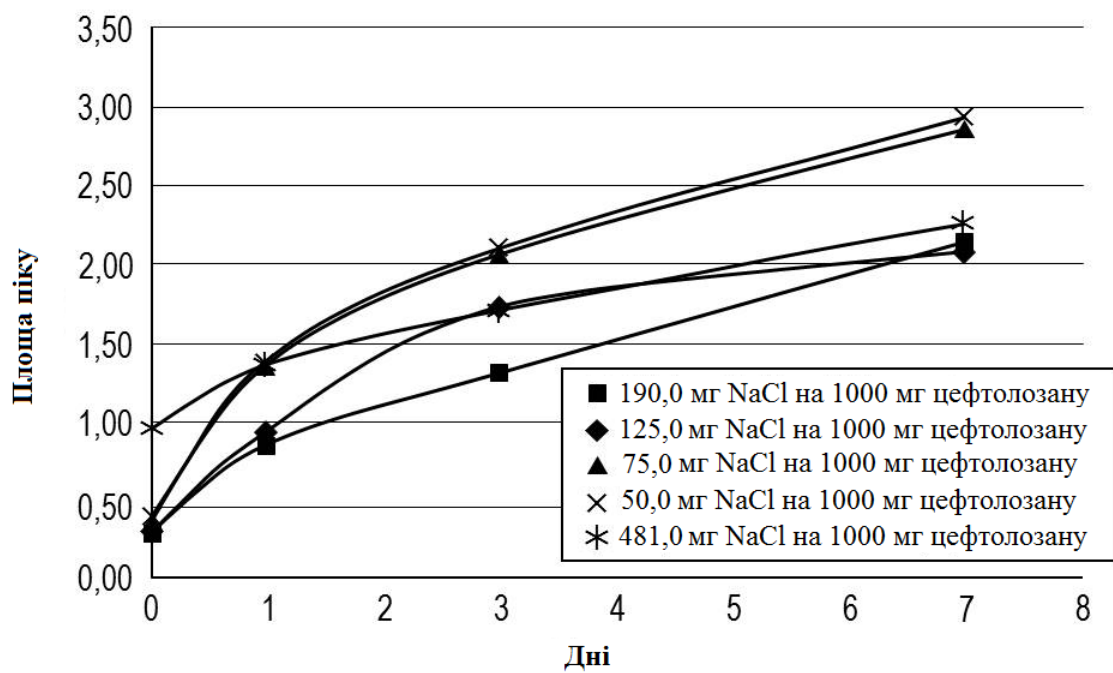


Fig. 5

ВЧУ 0,43 + Пік 3, 60°C

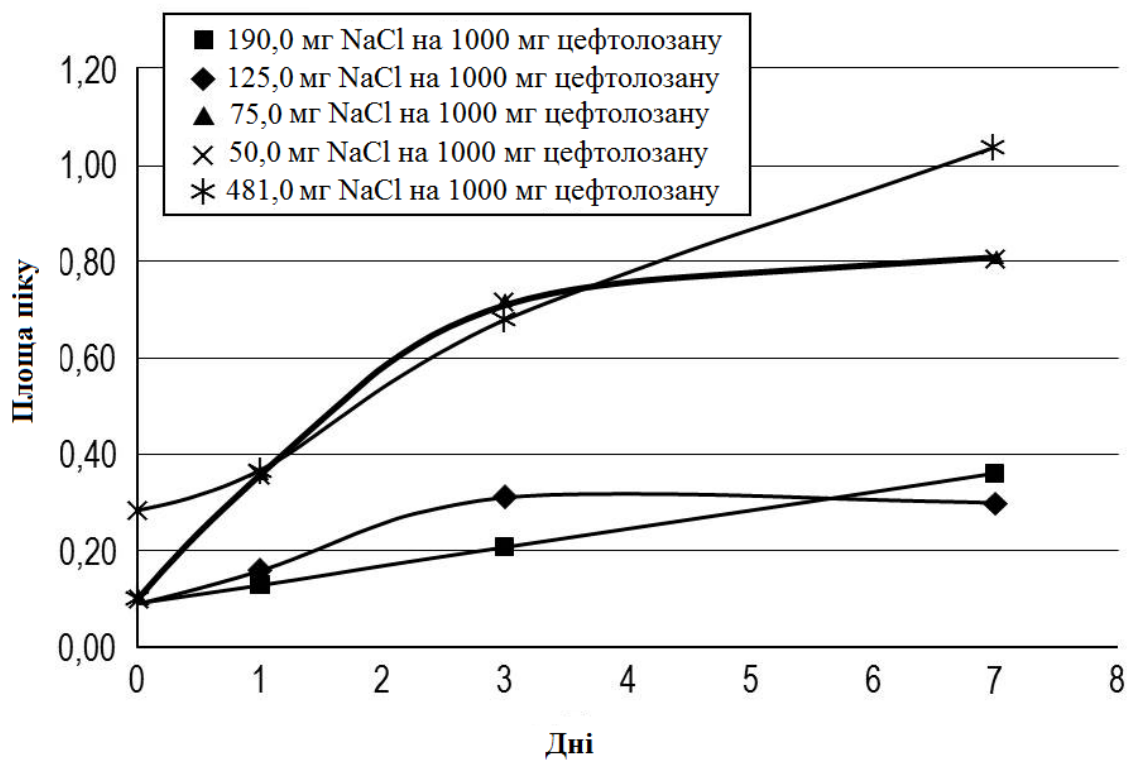


Fig. 6

Пік 7, 60°C

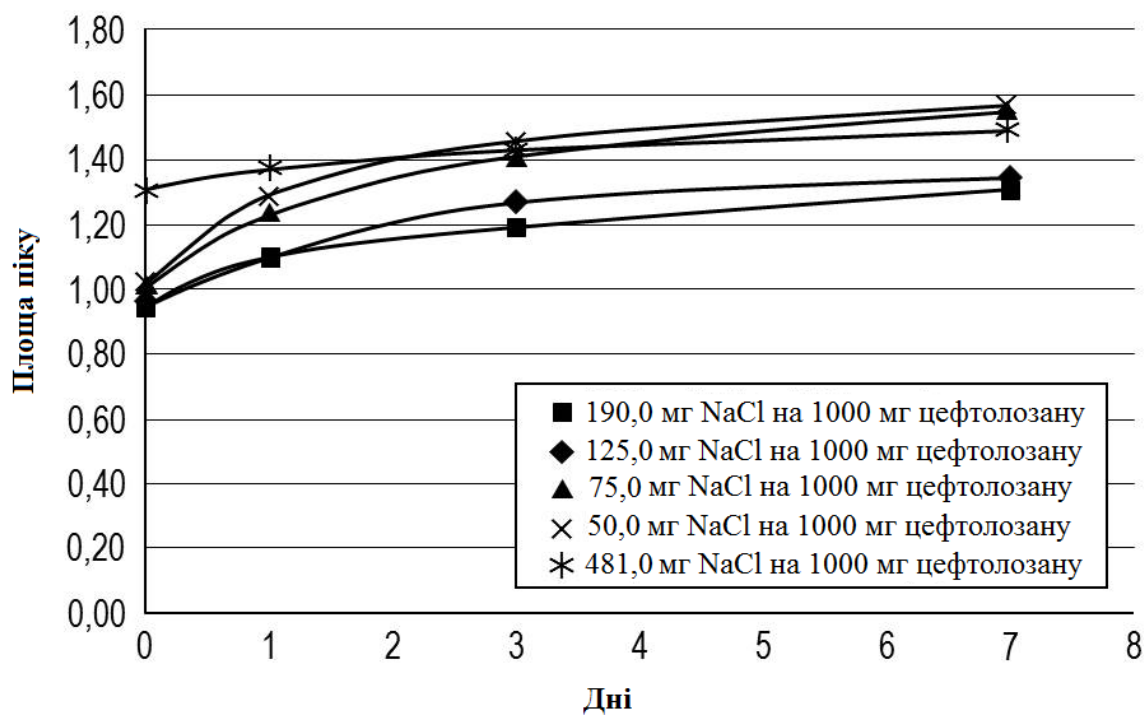


Fig. 7

Чистота цефтолозану, 60°C

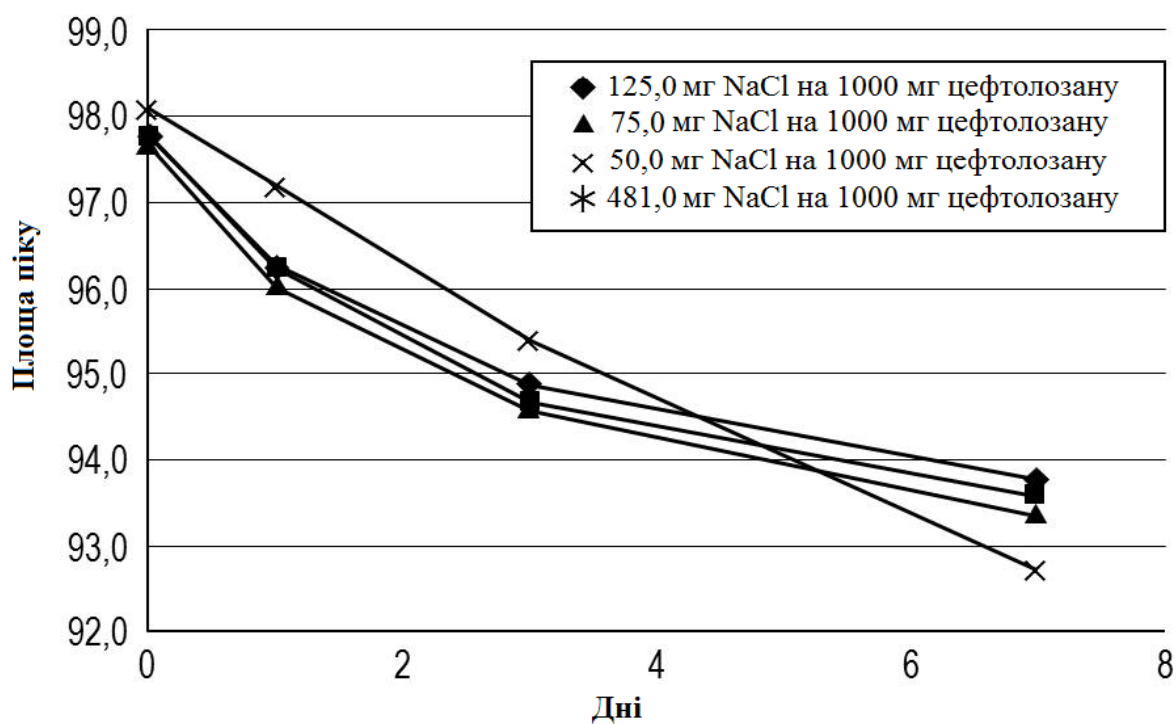


Fig. 8

Пік 1, 60°C

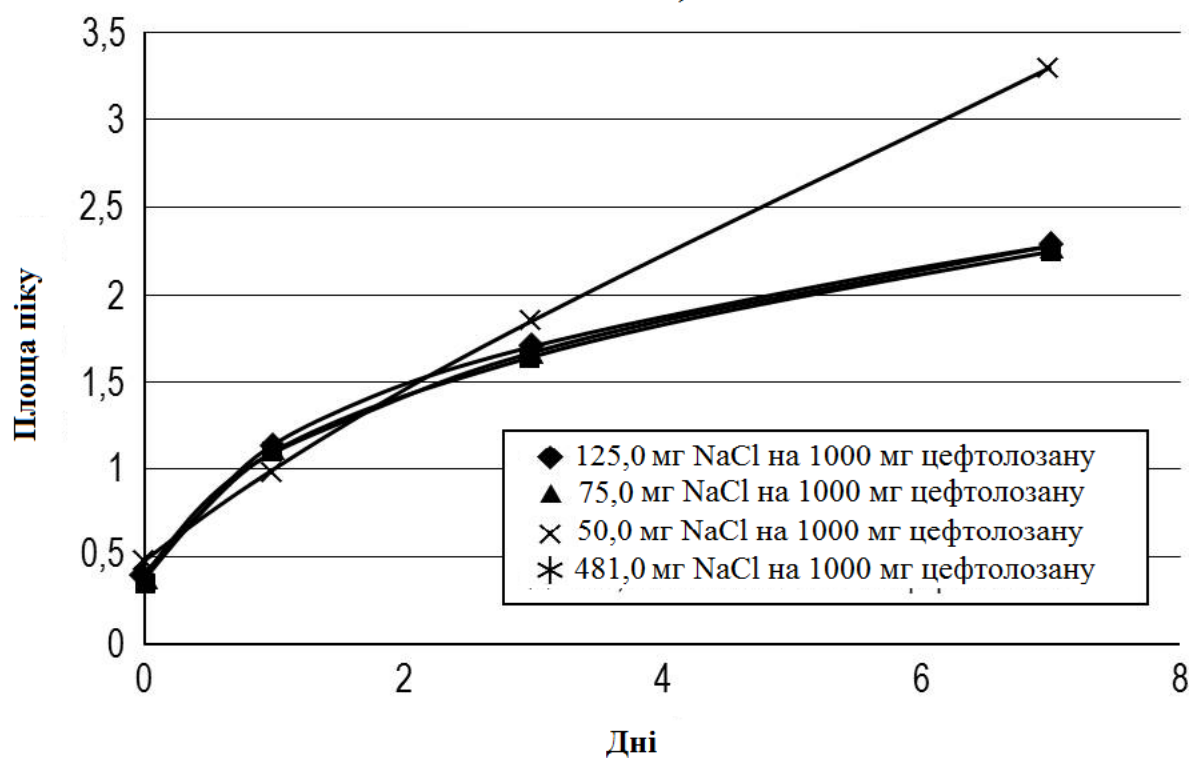


Fig. 9

ВЧУ 0,43 + Пік 3, 60°C

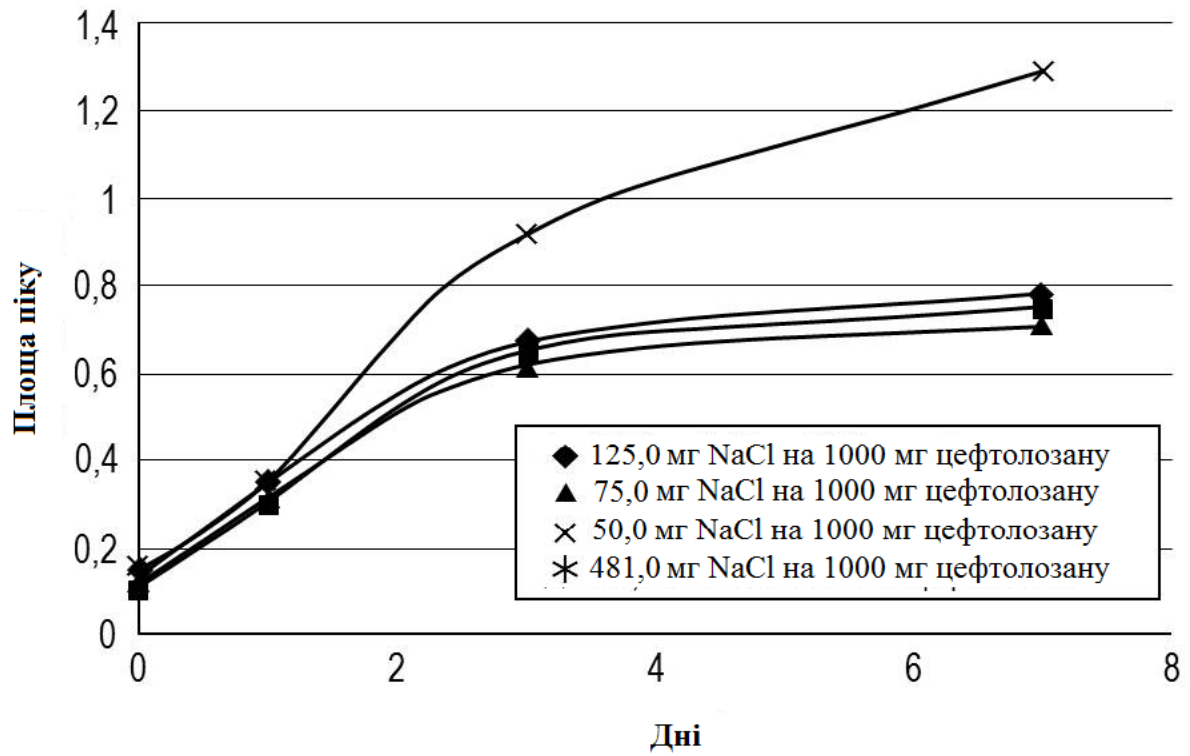


Fig. 10

Пік 7, 60°C

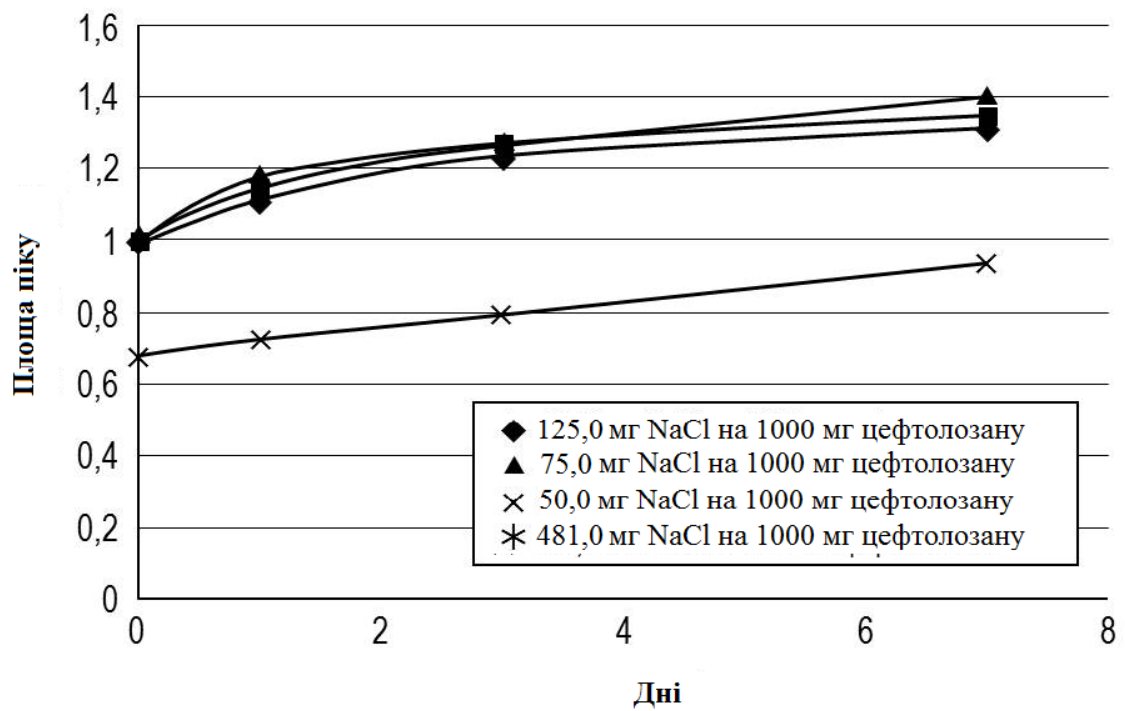


Fig. 11

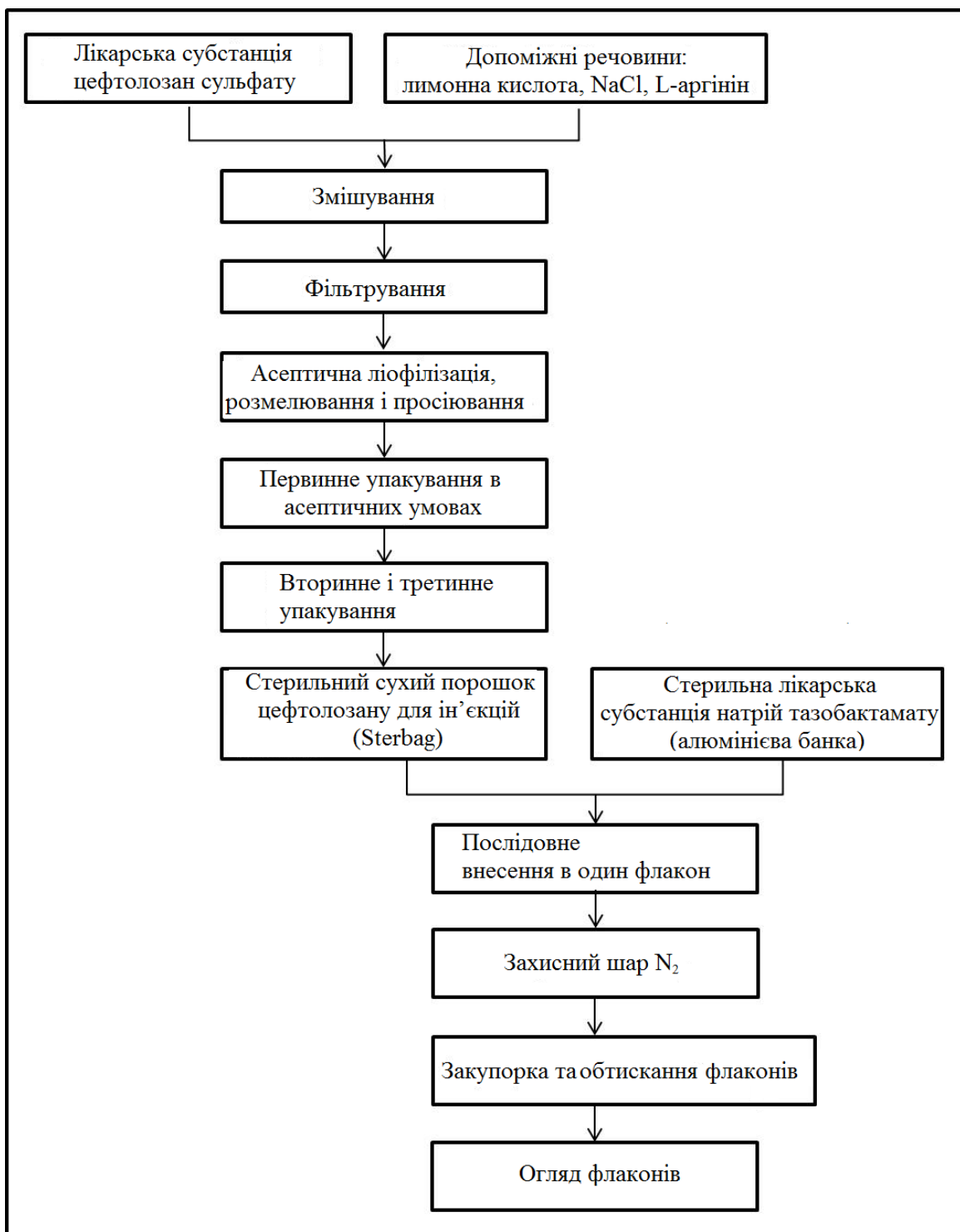


Fig. 12

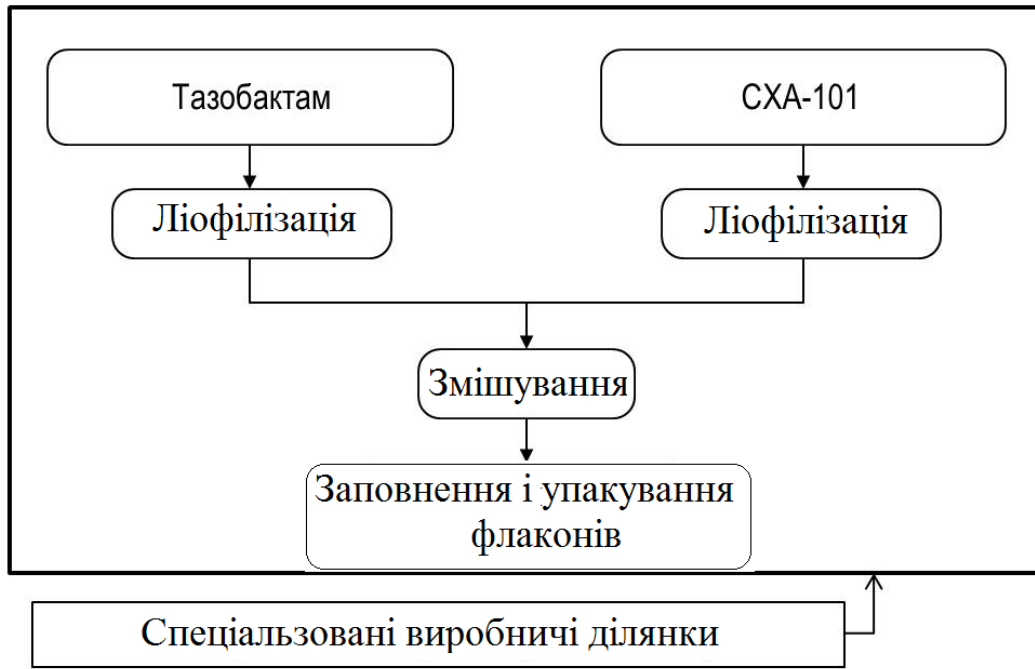


Fig. 13a

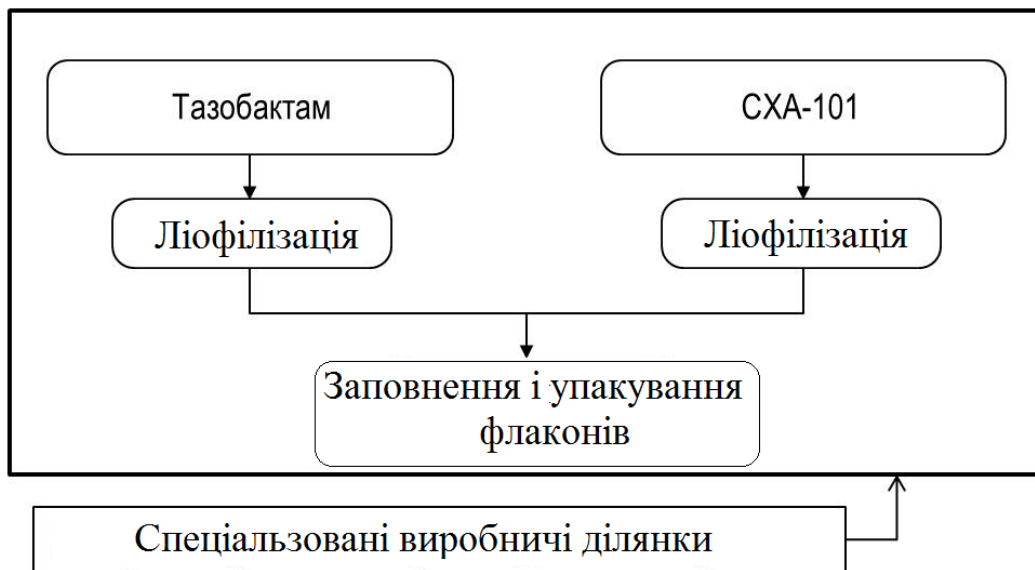


Fig. 13b

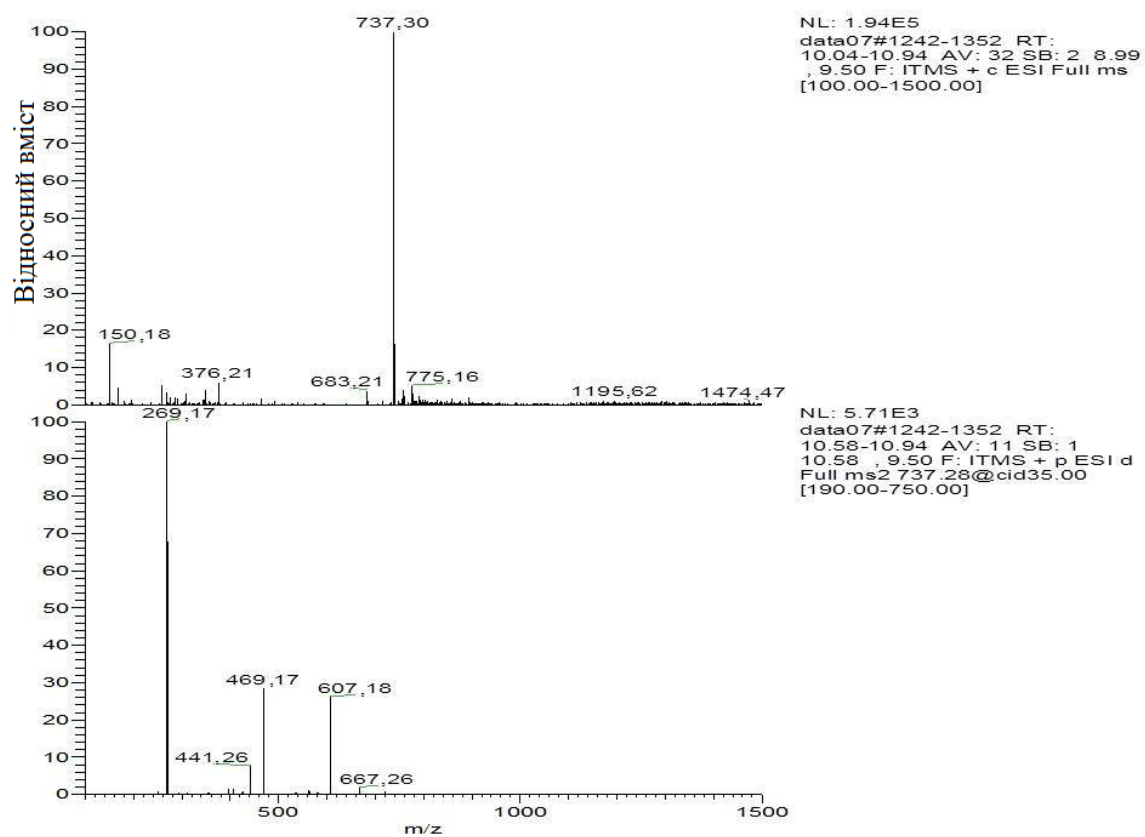


Fig. 14

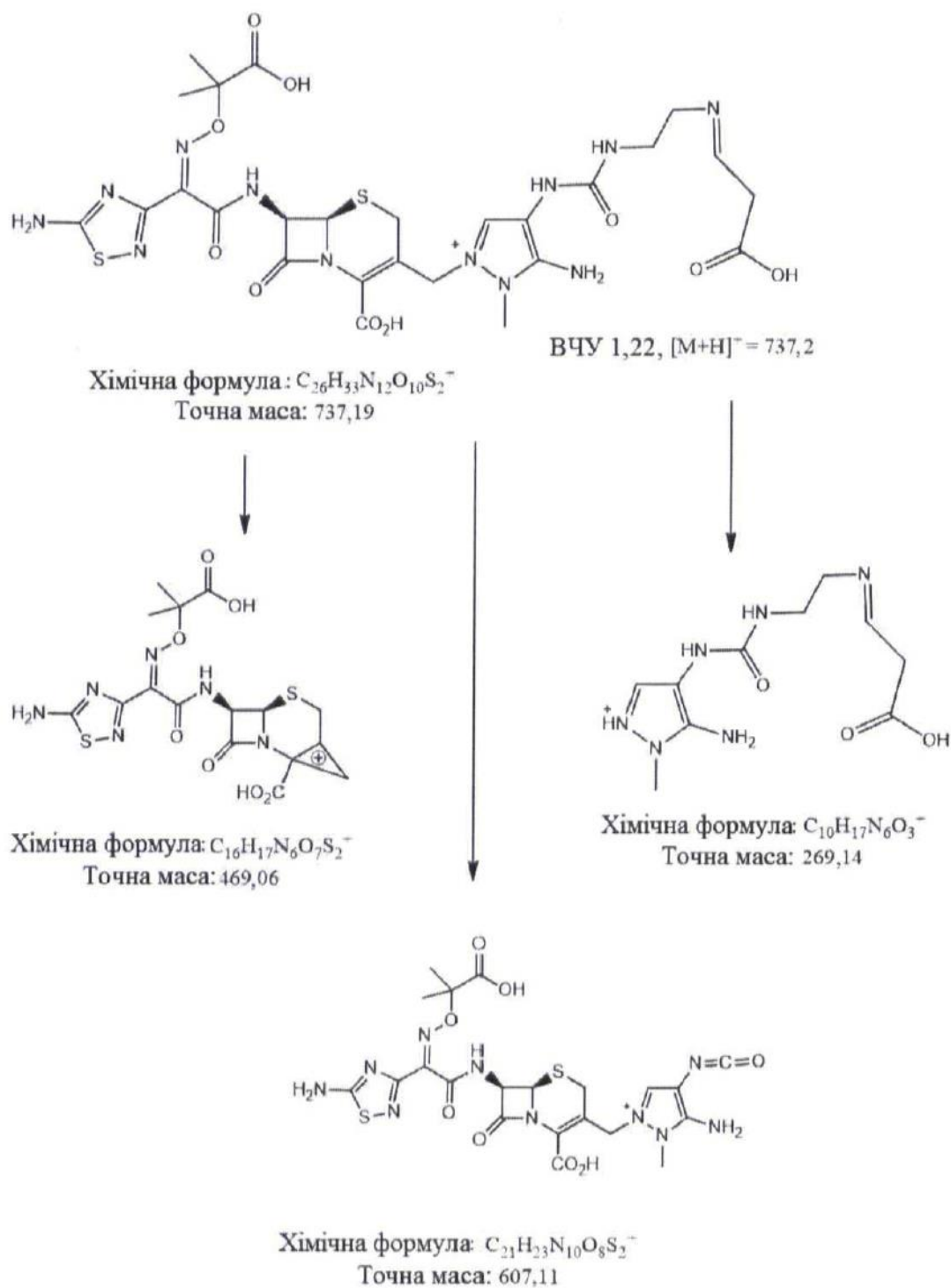


Fig. 15

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601