



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 322 790**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **00906992 .3**

⑯ Fecha de presentación : **21.01.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1154770**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

⑭ Título: **Formulación parenteral de piperacilina.**

⑮ Prioridad: **22.02.1999 US 255513**

⑯ Titular/es: **Baxter International Inc.**
Building 22-E, One Baxter Parkway
Deerfield, Illinois 60015, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2009

⑯ Inventor/es: **Thompson, Stacey, S.;**
Chilamkurti, Rao;
Samuel, Mary, K. y
Stephens, Norma

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2009

⑯ Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 322 790 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación parenteral de piperacilina.

5 Campo de la técnica

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y, de forma más específica, a una formulación líquida de premezcla de piperacilina sódica y tazobactam sódico. La formulación líquida de la premezcla es adecuada para la administración intravenosa y tiene una vida útil de almacenaje viable.

10 Antecedentes de la técnica

A menudo las infecciones polimicrobianas incluyen patógenos que producen enzimas beta-lactamasa. En general, estas enzimas provocan una resistencia a las penicilinas y cefalosporinas. Sin tratamiento, estas enzimas se multiplicarían y desarrollarían libremente, con consecuencias severas o críticas para el paciente.

Para tratar estas infecciones, actualmente se comercializa un producto compuesto por piperacilina sódica y tazobactam sódico en una proporción de 8 a 1 (en forma de ácidos libres) bajo el nombre comercial Zosyn®. Este producto se describe en la patente de Estados Unidos Nº 4.562.073, de Micetich y col. Sin embargo, debido a que la piperacilina es inherentemente inestable en solución a temperatura ambiente, como la mayoría de los compuestos de la penicilina, Wyeth-Ayerst Research desarrolló Zosyn® como un producto liofilizado en vial donde la piperacilina se almacena la en estado sólido.

En uso, el componente piperacilina ofrece la seguridad y eficacia de un antibiótico beta-lactámico de amplio espectro. Las patentes de Estados Unidos Nº 4.477.452 y 4.534.977, ambas de Haeger, describen una forma liofilizada de la piperacilina. El tazobactam reduce la vulnerabilidad de la piperacilina a las bacterias que producen enzimas beta-lactámicas. Básicamente, el tazobactam inactiva permanentemente las beta-lactamasas, permitiendo que el componente piperacilina destruya las bacterias susceptibles. Sin embargo, se suministra Zosyn® en forma liofilizada y, por tanto, se debe reconstituir antes de su administración intravenosa.

Zosyn® es un antibiótico relativamente eficaz. Se utiliza para el tratamiento de infecciones moderadas a severas causadas por cepas de microorganismos productores de beta-lactamasa resistentes a piperacilina, susceptibles a piperacilina/tazobactam, en condiciones tales como neumonía nosocomial debida a *Staphylococcus aureus*; infecciones intraabdominales, en particular apendicitis (complicada por ruptura o absceso) y peritonitis debida a *Escherichia coli*; infecciones de la piel y de la estructura epidérmica, incluyendo celulitis, abscesos cutáneos e infecciones del pie isquémico/diabético debidas a *Staphylococcus aureus*; así como infecciones ginecológicas, en particular endometritis postparto o enfermedad inflamatoria pélvica debida a *Escherichia coli*. La gravedad de estas infecciones hace resaltar la necesidad de un tratamiento de fácil disponibilidad y fiable.

La mezcla requerida para el producto liofilizado en vial es un procedimiento farmacéutico especializado que se debe llevar a cabo mediante técnicas asépticas con el fin de garantizar la calidad del producto. Es posible que, en este paso, se produzca una contaminación y un cálculo erróneo de la dosificación. Ha de añadirse también el coste de preparación del Zosyn® para su administración. La técnica laboriosa y difícil para liofilizar y reconstituir el medicamento es revelada en la patente de Estados Unidos Nº 5.763.603, de Trickes. Mientras la referencia de Trickes enseña realmente un proceso para aumentar la estabilidad del tazobactam, éste se lleva a cabo mediante cristalización, más que en una solución a pH tamponado.

Otro inconveniente del producto reconstituido se refleja en su corta vida útil de almacenamiento refrigerado. El producto reconstituido permanece estable y comercialmente viable sólo durante siete días mientras se refrigerara de acuerdo con el etiquetado del producto del fabricante (véase también Physician' Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., pp. 1434-37 (52ª ed., 1998)). La corta vida útil de almacenamiento y el paso de reconstitución pueden conllevar también una mayor evacuación de residuos, ya que los componentes necesarios para preparar la solución reconstituida, tales como viales, agujas y bolsas, así como las partes inutilizadas del producto, deben desecharse adecuadamente.

Finalmente, otro problema con el producto en polvo liofilizado en vial es que, después de la reconstitución, tiene un pH ácido, superior a 6,5. Esta condición ácida aumenta el potencial de hemólisis y dolor para el paciente durante la infusión.

La GB-A-2.179.348 describe un proceso para preparar piperacilina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En el Ejemplo 4 de la GB-A-2.179.348, se añade bicarbonato sódico a una suspensión de ácido de piperacilina en agua destilada hasta alcanzar un pH de 6,0 a 6,5. La solución resultante se filtra y seca para obtener piperacilina sódica.

La EP-A-585.987 describe reactivos de tromboplastina líquidos que se tratan con pequeñas cantidades de agentes antimicrobianos para retardar la contaminación microbiana. El pH de los reactivos se ajusta preferentemente a aproximadamente 6,6 y uno de los agentes antimicrobianos que se puede utilizar es la piperacilina.

ES 2 322 790 T3

La GB-A-2.095.551 describe composiciones que comprenden preparaciones liofilizadas de derivados de penicilina. En el Ejemplo 1 se preparan diversas soluciones de piperacilina sódica liofilizada en distintas cantidades de agua. El pH de las soluciones oscila entre 5,87 y 6,27.

5 En Bird y col., J. Pharm. Pharmacol., vol. 38, nº 12, 1986, páginas 913 a 916, se exponen los productos de degradación de varias penicilinas en solución. En la Tabla 1 de la página 914 se describe una solución acuosa al 2% de piperacilina con un pH inicial de 6,9 y un pH final de 6,3.

10 La FR-A-2.690.340 describe un proceso para estabilizar preparaciones farmacéuticas en las cuales el ingrediente activo es un producto orgánico que contiene nitrógeno. Las preparaciones se estabilizan mediante la adición de ácido cítrico con el fin de obtener un pH de 3,5 a 6,5, preferentemente de 4 a 5,5. La preparación farmacéutica puede ser una solución inyectable de un agente antiinfeccioso, incluyendo penicilinas tales como piperacilina.

15 Las formulaciones de la presente invención superan los inconvenientes del producto reconstituido, ya que se premezclan y son estables durante períodos más largos de tiempo a temperatura de refrigeración. Además, se evita toda posibilidad de problemas de contaminación, pinchazos de aguja, aumento de residuos y cálculos erróneos de dosificación, ya que el personal médico puede utilizar una bolsa preparada de las presentes formulaciones.

Sumario de la invención

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1, así como un método para fabricar una composición farmacéutica según la reivindicación 24.

25 Se revela una nueva forma líquida de piperacilina premezclada para su utilización en la administración parenteral con el fin de luchar contra la infección polimicrobiana en pacientes. Al proporcionar la presente premezcla se pueden evitar numerosos inconvenientes de la técnica anterior. Estos inconvenientes incluyen la posible contaminación, una mayor evacuación de residuos, cálculos erróneos de dosificación e inestabilidad del medicamento, por nombrar sólo algunos de ellos.

30 En una realización de la presente invención, la piperacilina, como piperacilina sódica, en solución en un líquido adecuado, se lleva a un rango de pH apropiado. El pH, y por tanto la estabilidad de la solución, se mantienen tamponando la formulación con una cantidad adecuada de un citrato.

35 En otra realización de la presente invención, una cantidad eficaz de tazobactam, como tazobactam sódico, se incluye en la solución de piperacilina tamponada. El pH de esta realización se mantiene también en un rango particular.

En todavía otra realización, cualquiera de las realizaciones anteriores se puede elaborar fisiológicamente isoosmótica (también conocida como isosmótica) con la adición de dextrosa hidratada o dextrosa anhidra.

40 La estabilidad de las formulaciones permite que la presente invención se almacene durante nueve meses como mínimo a -20°C o por debajo. Antes de su utilización, la formulación congelada se descongela y sigue siendo viable durante un día a temperatura ambiente. Alternativamente, se pueden almacenar las formulaciones a una temperatura de refrigeración ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) durante tanto tiempo como 14 días y sigue siendo viable de acuerdo con el etiquetado del producto de premezcla. Se trata de una estabilidad incrementada en comparación con el producto en vial reconstituido, que es viable solamente durante siete (7) días mientras se refrigerara, de acuerdo con el etiquetado del producto del fabricante.

45 Otras ventajas y aspectos de la presente invención se evidenciarán a la lectura de la siguiente descripción detallada de la misma.

50 Descripción detallada de la invención

Aunque la invención es susceptible de muy diversas formas de realización, este descripción describe en detalle las realizaciones preferentes de la invención, quedando bien entendido que la presente revelación debe considerarse como una demostración de los principios de la invención y no pretende limitar el amplio aspecto de la invención con respecto a las realizaciones ilustradas.

55 Las presentes formulaciones de la invención ofrecen diversas ventajas en comparación con otras formas de administración de piperacilina y piperacilina/tazobactam. Por ejemplo, la solución premezclada muestra una estabilidad a largo plazo y una vida útil de almacenamiento mejorada cuando se prepara a un rango de pH fisiológicamente adecuado. La estabilidad a largo plazo de la piperacilina en solución no se conocía antes de la presente invención. La estabilidad de la formulación se consigue tamponando la solución con citrato para mantener el rango de pH.

60 Otro ejemplo es que las formulaciones de la presente invención se premezclan para que estén listas para su uso inmediato al ser descongeladas. Esto elimina la necesidad de realizar una mezcla adjunta, además de los problemas inherentes a tal proceso.

El ácido libre piperacilina es la fuente preferente de piperacilina para su utilización en la presente invención. El ácido libre se convierte en la sal sódica durante el proceso de formulación. La piperacilina sódica procede de D(-)- α -aminobencilpenicilina. El nombre químico de la piperacilina sódica es (2S,5R, 6R)-6-[(R) -2-(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo(3.2.0)heptano-2-carboxilato de sodio, 5 con la fórmula química $C_{23}H_{26}N_5NaP_7S$ y un peso molecular de 539,6. La piperacilina ácido libre se obtiene en forma de polvo de Wyeth-Ayerst. La piperacilina ácido libre se mezcla preferentemente con una cantidad de agua desionizada y se neutraliza con bicarbonato sódico o con otros agentes adecuados, para llevar la concentración de la solución a un rango preferente de 20 a 80 mg/ml, en especial al rango de 30 a 70 mg/ml y en particular al rango de 38 a 62 mg/ml o 10 cualquier combinación o subcombinación de rangos para la misma.

10 El tazobactam ácido libre es la fuente preferente de tazobactam para su utilización en la presente invención. El ácido libre se convierte en la sal sódica durante el proceso de formulación. El tazobactam sódico, derivado del núcleo de la penicilina, es una sulfona de ácido penicilánico. Su nombre químico es 4-dióxido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H,1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabiciclo(3.2.0)heptano-2-carboxilato de sodio. La fórmula química del tazobactam sódico es $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$ y el peso molecular es de 322,3. El tazobactam ácido libre es suministrado en forma en polvo por Wyeth-Ayerst. El tazobactam ácido libre debe añadirse a la solución de piperacilina para alcanzar una concentración de tazobactam sódico en un rango preferente de 0,0 a 9,0 mg/ml, en especial de 4,0 a 8,0 mg/ml y en particular en el rango de 4,8 a 7,8 mg/ml, o cualquier rango o subcombinación de rangos para el mismo.

20 La concentración total de piperacilina sódica y tazobactam sódico en solución se encuentra preferentemente en el rango de 20 a 89 mg/ml. Con más preferencia, la concentración total se sitúa en el rango de 34 a 78 mg/ml, y especialmente en el rango de 42,8 a 69,8 mg/ml, o cualquier rango o subcombinación de rangos para los mismos. Estas cantidades permiten que una cantidad eficaz de piperacilina o piperacilina/tazobactam se suministre en las cantidades comunes de dosificación de 50 a 250 ml.

25 La solución resultante de piperacilina o piperacilina/tazobactam se lleva entonces a un rango de pH preferente de 6,1 a 6,9, en especial al rango de 6,3 a 6,7. En una forma preferente de la invención, el pH de la solución es de aproximadamente 6,5. Se puede utilizar ácido clorhídrico u otro ácido adecuado para ajustar el pH hacia abajo y se puede emplear bicarbonato sódico u otra base adecuada para ajustar el pH hacia arriba.

30 Para mantener el pH dentro del rango preferente, la solución es tamponada con citrato o con otros tampones apropiados. El citrato es el tampón preferente, ya que puede mantener el pH de la solución sin una degradación significativa del medicamento. Cuando se utilizan tampones tales como fosfato, el pH no se puede mantener en el estado de congelación (Véase "Effect Of Freezing On The pH And Composition Of Sodium And Potassium Phosphate Solutions: The reciprocal system $KH_2PO_4-Na_2HPO_4-H_2O$ ", L. Van den Berg y D. Rose, Arch. Biochem. Biophys., 81, p. 319 (1959)). La adición de un tampón es deseable para controlar el pH y mejorar así la estabilidad. Una cantidad adecuada de citrato de sodio utilizada para tamponar la formulación controla el pH para una estabilidad máxima sin catalizar o degradar significativamente el medicamento o sin provocar dolor al paciente en el momento de la infusión [se realizó un estudio clínico para confirmar la ausencia de dolor al paciente en el momento de la infusión].

40 El dihidrato de citrato de sodio es la forma preferente para el tampón utilizado en la presente invención. La cantidad de dihidrato de citrato de sodio se encuentra preferentemente en el rango de 1 a 4 mg/ml, en especial en el rango de 1,5 a 3,5 mg/ml y en particular en el rango de 1,8 a 3,2 mg/ml o cualquier rango o subcombinación de rangos para el mismo.

45 También puede resultar deseable añadir dextrosa a la solución para que ésta se vuelva fisiológicamente isosmótica (aproximadamente 300 mOsmol/kg). Se puede utilizar en la presente invención dextrosa hidratada o anhidra. La concentración de dextrosa hidratada se sitúa en el rango preferente de 5 a 30 mg/ml y especialmente en el rango de 6 a 22 mg/ml o cualquier combinación o subcombinación de rangos para la misma.

50 Después de la formulación y mezcla completas, la solución premezclada de piperacilina o piperacilina/tazobactam se coloca en recipientes de dosificación adecuados. Los recipientes apropiados incluyen aquellos vendidos por Baxter bajo el nombre comercial GALAXY®. Los recipientes se almacenan entonces en un congelador a -20°C o inferior. Ciertos estudios han demostrado que las formulaciones de la presente invención siguen siendo viables durante nueve 55 meses como mínimo mientras están congeladas.

Antes de su utilización, los recipientes congelados deben ser descongelados de forma convencional. Las formulaciones seguirán siendo viables a temperatura ambiente durante un día después de retirarlas del congelador. Alternativamente, los recipientes se pueden refrigerar a aproximadamente 5 ($\pm 3^{\circ}C$) durante un período tan extenso como de 60 14 días.

65 Se evaluó mediante un estudio minucioso la estabilidad de distintas formulaciones durante un almacenamiento con congelación a largo plazo y descongelación a corto plazo. Se evaluaron varias formulaciones para comprobar qué combinaciones de componentes tenían estabilidad a largo plazo. Los parámetros evaluados incluyeron la concentración del medicamento, impurezas, pH de la solución, color de la solución, aspecto visual, osmolalidad, concentración de citrato y materia particulada. Las formulaciones fueron tamponadas o no tamponadas con dihidrato de citrato de sodio. Se evaluaron también diversos pH de la solución. Las formulaciones preferentes se almacenaron durante nueve meses en congelación.

ES 2 322 790 T3

En la Tabla 1 siguiente se muestran ejemplos ilustrativos de las presentes formulaciones. Se pueden plantear fácilmente numerosos otros ejemplos a la luz de los principios guientes y enseñanzas contenidas aquí. Por ejemplo, se puede cambiar el pH de la solución, pero debe quedar en el rango del período de estabilidad a largo plazo deseado del medicamento; la concentración de dextrosa puede ser modificada ligeramente y debe seguir permitiendo que la formulación sea isosmótica; y la concentración del tampón de citrato se puede cambiar, pero debe conservar una capacidad suficiente para tamponar sin provocar dolor en el momento de la infusión. Los ejemplos aquí dados pretenden ilustrar la invención.

10

TABLA 1

15 Dosisificación → componente	2,25 g/50 ml	4,5 g/100 ml	3,375 g/50 ml
	Contenido por 50 ml	Contenido por 100 ml	Contenido por 50 ml
20 Piperacilina (como piperacilina sódica)	2 g	4 g	3 g
25 Tazobactam (como tazobactam sódico)	0,25 g	0,5 g	0,375 g
30 Dextrosa Hidratada, USP	1 g	2 g	350 mg
Citrato de Sodio Dihidrato, USP	100 mg	200 mg	150 mg
Bicarbonato Sódico, USP	----para ajuste del pH----		
Ácido Clorhídrico, NF	----para ajuste del pH----		
35 Agua para Inyección, USP	C.S.	C.S.	C.S.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica adecuada para su administración parenteral que comprende una solución que posee una cantidad eficaz de piperacilina, teniendo dicha solución un pH ajustado para que se encuentre en el rango de 6,1 a 6,9, **caracterizada** porque la composición comprende además una cantidad eficaz de un tampón para mantener el pH en el rango de 6,1 a 6,9.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la cantidad eficaz de piperacilina se proporciona en forma de piperacilina sódica y **caracterizada** porque la concentración de piperacilina se encuentra en el rango de 20 a 80 mg/ml de solución.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la concentración de piperacilina se sitúa en el rango de 30 a 70 mg/ml de solución.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la concentración de piperacilina se encuentra en el rango de 38 a 62 mg/ml de solución.
- 5 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el pH se ajusta a aproximadamente 6,5.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el tampón es un citrato.
- 25 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el tampón es citrato de sodio.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se encuentra en el rango de 1 a 4 mg/ml de solución.
- 30 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se sitúa preferentemente en el rango de 1,5 a 3,5 mg/ml de solución.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se encuentra preferentemente en el rango de 1,8 a 3,2 mg/ml de solución.
- 35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad eficaz de tazobactam.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, **caracterizada** porque la cantidad eficaz de tazobactam se proporciona en forma de tazobactam sódico, y **caracterizada** porque la concentración de tazobactam se sitúa en el rango de 0,0 a 9,0 mg/ml de solución.
- 40 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, **caracterizada** porque la concentración de tazobactam se encuentra preferentemente en el rango de 4 a 8 mg/ml de solución.
- 45 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, **caracterizada** porque la concentración de tazobactam se sitúa preferentemente en el rango de 4,8 a 7,8 mg/ml de solución.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, **caracterizada** porque el pH se ajusta a aproximadamente 6,5.
- 50 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, **caracterizada** porque el tampón es un citrato.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, **caracterizada** porque el tampón es citrato de sodio.
- 55 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se encuentra en el rango de 1 a 4 mg/ml de solución.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se sitúa preferentemente en el rango de 1,5 a 3,5 mg/ml de solución.
- 60 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, **caracterizada** porque la concentración del tampón de citrato de sodio se encuentra preferentemente en el rango de 1,8 a 3,2 mg/ml de solución.
21. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad eficaz de dextrosa para que la composición se vuelva fisiológicamente isosmótica.
- 65 22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, **caracterizada** porque la concentración de dextrosa se encuentra en el rango de 5 a 30 mg/ml de solución.

ES 2 322 790 T3

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, **caracterizada** porque la concentración de dextrosa se sitúa preferentemente en el rango de 6 a 22 mg/ml de solución.
24. Proceso para elaborar una composición farmacéutica que incluye piperacilina, teniendo la composición una vida útil de almacenamiento con refrigeración en exceso de 7 días que comprende los pasos de:
- disolver una cantidad eficaz de piperacilina en un líquido adecuado formando una solución premezclada;
 - ajustar el pH de la solución premezclada a un rango de 6,1 a 6,9;
 - llenar unos recipientes adecuados con la solución premezclada; y
 - almacenar los recipientes con la solución premezclada en una atmósfera adecuada a aproximadamente 5°C ± 3°C.
- 15 **caracterizado** porque el proceso comprende además el paso de proporcionar una cantidad eficaz de un tampón para mantener el pH en el rango de 6,1 a 6,9.
- 20 25. Proceso según la reivindicación 24 que comprende además el paso de disolver una cantidad eficaz de tazobactam en la solución premezclada.
- 20 26. Proceso según la reivindicación 24 que comprende además el paso de almacenar los recipientes de la solución premezclada a -20°C o menos antes de almacenar los recipientes bajo una atmósfera adecuada.
- 25 27. Proceso según la reivindicación 24 que comprende además el paso de añadir una cantidad de dextrosa a la solución premezclada para que la composición se vuelva fisiológicamente isosmótica.
- 30 28. Proceso según la reivindicación 24, **caracterizado** porque la cantidad eficaz de piperacilina es proporcionada por piperacilina sódica a una concentración que se sitúa en el rango de 20 a 80 mg/ml de líquido adecuado.
- 30 29. Proceso según la reivindicación 28, **caracterizado** porque la concentración de piperacilina se encuentra en el rango de 30 a 70 mg/ml de líquido apropiado.
- 35 30. Proceso según la reivindicación 28, **caracterizado** porque la concentración de piperacilina se sitúa en el rango de 38 a 62 mg/ml de líquido adecuado.
- 35 31. Proceso según la reivindicación 25, **caracterizado** porque la cantidad eficaz de tazobactam es proporcionada por tazobactam sódico a una concentración que se encuentra en el rango de 0,0 a 9,0 mg/ml de líquido apropiado.
- 40 32. Proceso según la reivindicación 31, **caracterizado** porque la concentración del tazobactam se sitúa en el rango de 4 a 8 mg/ml de líquido adecuado.
- 40 33. Proceso según la reivindicación 31, **caracterizado** porque la concentración del tazobactam se encuentra en el rango de 4,8 a 7,8 mg/ml de líquido apropiado.
- 45 34. Proceso según la reivindicación 24, **caracterizado** porque el paso de tamponar la solución premezclada incluye el paso de añadir una cantidad eficaz de un citrato a la solución premezclada.
- 50 35. Proceso según la reivindicación 34, donde el citrato incluye citrato de sodio y se encuentra en el rango de 1 a 4 mg/ml de líquido adecuado.
- 50 36. Proceso según la reivindicación 34, donde el citrato incluye citrato de sodio y se sitúa en el rango de 1,5 a 3,5 mg/ml de líquido apropiado.
- 55 37. Proceso según la reivindicación 34, donde el citrato incluye citrato de sodio y se encuentra en el rango de 1,8 a 3,2 mg/ml de líquido adecuado.
- 55 38. Proceso según la reivindicación 24, **caracterizado** porque el pH de la solución premezclada es de aproximadamente 6,5.

60

65