



CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) **CH 695 185 A5**

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(51) Int. Cl.: **A61K 47/18** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) **FASCICULE DU BREVET**

(21) Numéro de la demande: 00641/04

(22) Date de dépôt: 13.04.2004

(30) Priorité: 14.04.2003 US 60/462808

(24) Brevet délivré: 13.01.2006

(45) Fascicule du brevet publié: 13.01.2006

(73) Titulaire(s):
Wyeth Holdings Corporation, Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940-0874 (US)

(72) Inventeur(s):
FAWZI, Mahdi, Bakir, Morristown, NJ 07960 (US)
Jonathan Marc Cohen, Monroe, N.Y. 10950 (US)
Syed Muzafar Shah, East Hanover, N.J. 07936 (US)
Christian Luther Ofslager, Newburgh, N.Y. 12550 (US)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co. Patentanwälte, Am Vorderberg 11
8044 Zürich (CH)

(54) **Compositions pharmaceutiques injectables contenant de la pipéracilline et du tazobactame et procédé pour leur production.**

(57) L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant de la pipéracilline, du tazobactame et un agent chélatant du type acide aminocarboxylique.

Elle peut contenir, éventuellement un aminoglycoside, le produit pouvant être sous forme d'une composition congelée ou d'une poudre lyophilisée.

Application:

Obtention d'une composition pharmaceutique parentérale dont la formation de particules est inhibée.

Description

[0001] La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant de la pipéracilline (habituellement sous forme de pipéracilline sodique) et du tazobactame (habituellement sous forme de tazobactame sodique), disponibles dans le commerce sous le nom de Zosyn®. Ces compositions sont utiles pour l'administration, intraveineuse comme antibiotiques pour des patients hospitalisés souffrant d'infections graves. Elles sont disponibles dans le commerce sous la marque commerciale déposée Zosyn® aux Etats-Unis d'Amérique et dans certains pays tels que l'Inde et sous la marque commerciale déposée Tazocin dans d'autres pays. Le terme «Zosyn®», de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne les produits commercialisés sous la marque commerciale déposée Zosyn® aux Etats-Unis d'Amérique. Plus précisément, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant en outre un agent chélatant du type acide amino-carboxylique, par exemple l'acide éthylène diamine-tétra-acétique (EDTA), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement un tampon, de préférence un tampon au citrate, et éventuellement un aminoglycoside. Les compositions pharmaceutiques décrites dans le présent mémoire présentent habituellement une résistance accrue à la formation de particules dans les solutions destinées à être administrées par voie parentérale, et une compatibilité accrue in vitro avec les aminoglycosides.

[0002] Le Zosyn® est un produit antibiotique commercialisé contenant de la pipéracilline sodique et du tazobactame sodique. Le produit est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 562 073. Les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 4 477 452 et 4 534 977 décrivent une forme lyophilisée de pipéracilline.

[0003] Le Zosyn® est un antibiotique qui est utilisé dans le traitement d'infections moyennes à, graves provoquées par des souches de micro-organismes productrices de bêta-lactamase, résistantes à la pipéracilline et sensibles à l'association pipéracilline / tazobactame, dans des affections telles que la pneumonie nosocomiale due à *Staphylococcus aureus*; des infections intra-abdominales, plus précisément l'appendicite (complicée par une rupture ou un abcès) et la péritonite dues à *Escherichia coli*, des infections de la peau et des structures cutanées, comprenant les flegmons, les abcès cutanés et des infections ischémiques / diabétiques des pieds dues à *Staphylococcus aureus*; et des infections gynécologiques, plus précisément l'endométrite du postpartum ou une maladie inflammatoire pelvienne due à *Escherichia coli*. La gravité de ces infections souligne la nécessité d'un traitement aisément disponible et sûr.

[0004] La pipéracilline est un antibiotique bêta-lactame à large spectre qui est par nature instable en solution à température ambiante. De manière néfaste, l'instabilité en solution à température ambiante a en outre pour résultat une formation accrue de particules. En outre, la pipéracilline est sensible aux enzymes du type bêta-lactamase. Le tazobactame réduit la sensibilité de la pipéracilline aux bactéries qui produisent des enzymes du type bêta-lactamase. Fondamentalement, le tazobactame inactive de manière permanente les bêta-lactamases, en permettant à la pipéracilline présente de détruire les bactéries sensibles.

[0005] Les infections par des micro-organismes multiples comprennent souvent des infections (agents pathogènes) qui produisent des enzymes du type bêta-lactamase. Ces enzymes provoquent couramment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines. Sans traitement, ces micro-organismes se multiplieraient et prospéreraient sans entraves, avec des conséquences graves ou critiques pour le patient.

[0006] Les médicaments sont formulés non seulement en émulsions, suspensions ou solutions mais également sous forme de préparations lyophilisées destinées à une reconstitution avant utilisation. De manière avantageuse, les préparations lyophilisées sont stables, peuvent être stockées et sont aisément reconstituées. En outre, les préparations lyophilisées peuvent être maintenues à l'état stérile et pratiquement dépourvu de matières insolubles. Cependant, lorsque le Zosyn® est reconstitué ou le contenu congelé d'une poche est décongelé, la formation d'une matière en particules débute.

[0007] Le Zosyn® est disponible sous forme d'une poudre (produit lyophilisé) qui est reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible avant administration intraveineuse.

[0008] Le Zosyn® est également disponible sous forme d'une formulation de prémélange liquide contenant de la pipéracilline sodique, du tazobactame sodique et du citrate de sodium comme tampon. Une telle formulation est décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 207 661. Ce prémélange liquide est stocké à l'état congelé et est ensuite administré par voie parentérale au patient après décongélation et, si cela est désiré addition d'un diluant compatible. L'addition d'un citrate comme tampon ajuste le pH à environ 6,5.

[0009] En milieu hospitalier, des antibiotiques amino-glycosidiques peuvent éventuellement être ajoutés aux formulations congelées et décongelées ou reconstituées, cependant pas sans l'inconvénient de la formation de particules.

[0010] La teneur en zinc du produit lyophilisé reconstitué ou du produit congelé et décongelé/ éventuellement en présence d'aminoglycosides, favorise la formation de particules. On sait que le zinc présent dans les solutions IV provient des récipients de stockage, cloisons et tubulures en matière plastique. La quantité de zinc dans les poches IV peut varier d'un lot à l'autre même lors de la production par le même fabricant. Habituellement, les hôpitaux n'analysent pas les poches avant utilisation et, en conséquence, ignorent la quantité zinc qui est présente.

[0011] Des particules sont formées lorsque des formulations lyophilisées reconstituées et des formulations congelées décongelées sont préparées et stockées avant l'administration au patient. Lorsque le temps passe depuis la reconstitution ou la décongélation et l'administration au patient, des particules se forment. Le stockage après reconstitution ou décongélation permet également la formation de particules indésirables. Il est reconnu que la présence de particules dans une solution, en particulier si cette solution est injectée par voie intraveineuse, peut être dangereuse. En particulier, il a été montré que l'apparition d'une phlébite de perfusion peut être en rapport avec la présence d'une matière en particules

dans les fluides intraveineux (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{ème} édition, Mack Publishing, 1990, page 1567).

[0012] Il a été constaté que le Zosyn[®] est stable dans des récipients en verre et en matière plastique (tels que des seringues, poches I.V. et tubulures en matière plastique) lorsqu'il est utilisé avec des diluants compatibles. Diverses études de la stabilité du Zosyn[®] ont été effectuées. Par exemple, Park TW et al., dans Am. J. Health Syst. Pharm.; 1995; 52 (15 septembre), 2022-2024, ont étudié la stabilité du Zosyn[®] dans deux solutions pour dialyse péritonéale ambulatoire continue (CAPD) à trois températures en ajoutant 200 mg/ml de solution de pipéracilline sodique et 25 mg/mL de tazobactame sodique à des poches de 2 litres de Dianeal PD-2 avec 1,5% de dextrose et des poches de 2 litres de Dianeal PD-2 avec 4,25% de dextrose et en stockant les produits à 4, 23 ou 37°C, respectivement. Il n'a été observé ni précipitation ni changement de couleur à tous les temps d'étude. Il a été constaté que la pipéracilline et le tazobactame sont stables dans les deux solutions de CAPD pendant au moins un jour lors du stockage à 37°C, 7 jours à 23°C et 14 jours à 4°C. Mathew M. et al., dans J. Clin. Pharm. Ther.; 1994; 19 (juin); 397-399, ont étudié la stabilité de la pipéracilline sodique en présence de tazobactame sodique dans des mélanges I.V. avec une solution à 5% de dextrose et du sérum physiologique normal en utilisant une méthode d'analyse par chromatographie en phase liquide haute performance modifiée indicatrice de stabilité, décrite dans la littérature. Les solutions ont été stockées à température ambiante et à la température du réfrigérateur dans des poches en matière plastique. Elles sont restées limpides pendant toute l'étude. Les solutions étaient stables pendant deux jours à 25°C, pendant 28 jours à 5°C.

[0013] Les produits médicamenteux parentéraux doivent être examinés visuellement pour déterminer la formation d'une matière en particules et le changement de couleur avant administration, chaque fois que cela est possible. Bien que les formulations de Zosyn[®] existantes présentent une limpidité satisfaisante lorsqu'elles sont préparées suivant les instructions recommandées par le fabricant, il est souhaitable de réduire au minimum la formation de matières en particules qui se produit dans les compositions pharmaceutiques lors de la reconstitution et de la décongélation.

[0014] De manière inattendue, il a été trouvé que l'incorporation d'un agent chélatant du type acide amino-carboxylique, par exemple l'acide éthylènediamine-tétra-acétique (EDTA) ou l'acide diéthylènetriamine-penta-acétique (DTPA), ou d'un de ses sels convenables, à la composition peut être utilisée de manière générale pour inhiber la formation de particules dans les compositions de tazobactame et de pipéracilline.

[0015] En outre, il a été trouvé que des compositions de tazobactame et de pipéracilline comprenant un agent chélatant du type acide aminocarboxylique, par exemple l'acide éthylènediaminetétra-acétique (EDTA) ou l'acide diéthylènetriaminopenta-acétique (DTPA) ou un de ses sels convenables, conjointement avec un tampon, de préférence un tampon au citrate, présentent une formation réduite de particules en mélange avec des antibiotiques aminoglycosidiques.

[0016] La présente invention propose dans ce domaine une composition pharmaceutique nouvelle de pipéracilline ou pipéracilline-tazobactame prémélangés, qui évite la formation de particules se produisant dans l'art antérieur et qui peut être congelée et décongelée, et qui est utile pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes par administration parentérale, composition comprenant des quantités efficaces (a) de pipéracilline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables (habituellement pipéracilline sodique), (b) de tazobactame ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables (habituellement tazobactame sodique), et un agent chélatant du type acide aminocarboxylique, par exemple l'acide éthylènediamine-tétra-acétique (EDTA), l'acide diéthylènetriamine-penta-acétique (DTPA), l'acide hydroxyéthylènediamine-triacétique (HEDTA), l'acide nitrilotriacétique (NTA), l'acide O,O'-bis-(2-aminoéthyl) éthylèneglycol-N,N,N',N'-tétra-acétique (EGTA), l'acide trans-1,2-diaminocyclohexane- N,N,N',N'-tétra-acétique (CyDTA) ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables (habituellement un sel de sodium). La composition pharmaceutique conforme à la présente invention peut être (A) sous forme d'une poudre qui peut être reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible avant administration parentérale, ou (B) sous une forme prête à l'emploi pour l'administration parentérale. La composition de la présente invention réduit la formation de particules, comparativement à l'art antérieur.

[0017] Les particules consistent en substances étrangères mobiles, provenant de différentes sources, autres que des bulles de gaz, qui ne peuvent être quantifiées par analyse chimique en raison de la petite quantité de matière qu'elles représentent et de la composition hétérogène de cette matière.

[0018] Dans une forme de réalisation de la présente invention, une quantité efficace de tazobactame, sous forme de tazobactame sodique et de pipéracilline, sous forme de pipéracilline sodique, est incorporée à une solution tamponnée, comprenant en outre une quantité efficace de l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique de la présente invention. Le pH de cette forme de réalisation peut être maintenu dans la plage de 6,0 à 7,5. Le pH et, en conséquence, la stabilité de la solution peuvent être maintenus par tamponnement avec, par exemple, une quantité efficace d'un citrate.

[0019] Les agents chélatants du type acide aminocarboxylique de la présente invention comprennent l'acide éthylènediaminetétra-acétique (EDTA) et ses sels. De préférence, l'acide éthylènediaminetétra-acétique (EDTA) est sous forme d'édétate disodique, (USP), le terme USP désignant la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique.

[0020] Dans une forme de réalisation supplémentaire, n'importe laquelle des formes de réalisation précédentes peut être rendue physiologiquement iso-osmotique (terme équivalent à isosmotique ou isotonique) par addition de dextrose hydraté ou de dextrose anhydre.

[0021] Une forme préférée de réalisation de la présente invention consiste à incorporer en outre facultativement des aminoglycosides aux compositions pharmaceutiques décrites dans le présent mémoire.

[0022] La présente invention comprend une composition solide lyophilisée convenable pour préparer un liquide utile pour le traitement d'infections bactériennes chez des mammifères, composition qui, lorsqu'elle est reconstituée, pré-

sente généralement une formation réduite de particules.

[0023] La présente invention comprend également une solution aqueuse d'une composition lyophilisée reconstituée utile pour le traitement d'infections bactériennes chez des mammifères.

[0024] La présente invention comprend également un procédé pour la préparation d'une composition lyophilisée et d'autres compositions de la présente invention. La présente invention propose un procédé pour la production d'une composition pharmaceutique utile pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes de préférence par administration parentérale, composition pharmaceutique qui est sous forme d'une poudre qui peut être reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible avant administration parentérale, ou sous forme d'une composition congelée adaptée à la décongélation et, si cela est désiré, la dilution avec un diluant compatible avant administration parentérale; procédé qui comprend la congélation ou la lyophilisation d'une solution contenant des quantités efficaces (a) de pipéracilline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, (b) de tazobactame ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et d'un agent chélatant du type aminocarboxylique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et, facultativement, d'un tampon, de préférence un citrate, et comprenant facultativement un antibiotique aminoglycosidique dans un véhicule aqueux.

[0025] La présente invention comprend également une méthode pour le traitement d'infections bactériennes, chez des mammifères au moyen de la composition de la présente invention.

[0026] La présente invention comprend en outre une méthode perfectionnée pour le traitement d'infections bactériennes chez des mammifères en utilisant la composition décongelée de la présente invention.

[0027] La présente invention comprend également une poudre (composition lyophilisée) dissoute dans un milieu aqueux dans une poche ou un flacon I.V. à dose unitaire, à une concentration convenable pour l'administration intraveineuse à un mammifère pour le traitement d'infections bactériennes.

[0028] La présente invention comprend en outre une composition lyophilisée logée dans un récipient clos hermétiquement de concentré-posologique.

[0029] Un aspect supplémentaire de la présente invention consiste en un procédé pour la préparation d'une composition lyophilisée et un procédé pour la préparation d'une composition liquide pouvant être congelée et décongelée:

[0030] Les compositions pharmaceutiques, de la présente invention suppriment les inconvénients des compositions pharmaceutiques connues dans ce domaine. En particulier, la formation réduite de particules dans les compositions pharmaceutiques par reconstitution et décongélation est assurée par la présente invention. Avantagusement, les compositions pharmaceutiques de la présente invention qui peuvent comprendre facultativement un aminoglycoside présentent également une formation réduite de particules.

[0031] D'autres avantages et aspects de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée suivante de l'invention.

[0032] Les compositions de la présente invention ont un certain nombre d'avantages par rapport aux autres formes de pipéracilline et de pipéracilline-tazobactame pour l'administration. Par exemple, la solution pour perfusion peut présenter une réduction à la fois de la quantité de particules et de la vitesse de leur formation, qu'elle soit dérivée d'une forme posologique prémélangée lyophilisée reconstituée ou bien congelée et décongelée. L'inhibition de la formation de particules peut être réalisée en tamponnant les compositions pharmaceutiques de la présente invention avec un tampon, par exemple un tampon au citrate, pour maintenir la plage de pH convenable d'environ 6,0 à environ 7,5 et en ajoutant en outre un agent chélatant du type acide aminocarboxylique ou un de ses sels. Un pH apprécié est égal à environ 6,5. Comme cela est démontré en outre sur le tableau 1, la présence d'EDTA sous forme d'édétate disodique dihydraté réduit le nombre de particules engendrées en un temps de 24 heures. Facultativement, l'agent chélatant du type acide amino-carboxylique peut être ajouté en milieu hospitalier avant administration à un patient ou bien peut être également prémélangé dans une composition pharmaceutique prête à l'emploi.

[0033] Dans un aspect supplémentaire de la présente invention, les aminoglycosides peuvent être éventuellement ajoutés aux compositions pharmaceutiques de la présente invention. En outre, les aminoglycosides peuvent être facultativement mélangés en milieu hospitalier par introduction dans le contenu congelé de la poche lors de la décongélation ou par addition à la composition lyophilisée reconstituée avant administration à un patient, ou bien peuvent être prémélangés à une composition pharmaceutique lyophilisée ou congelée. Comme le montre le tableau 1, la présence de l'aminoglycoside consistant en amikacine augmente le nombre de particules engendrées en un temps de 24 heures. Cependant, la formation de particules est réduite en présence de citrate et d'EDTA sous forme d'édétate disodique dihydraté.

[0034] Certaines compositions pharmaceutiques de la présente invention sont prémélangées de telle sorte qu'elles sont prêtes à une utilisation immédiate par décongélation ou reconstitution, ce qui supprime la nécessité de former, après décongélation ou reconstitution un mélange avec un inhibiteur de formation de particules et éventuellement un aminoglycoside. Bien que l'inhibiteur de formation de particules consistant en EDTA (ou un autre agent chélatant aminocarboxylique) puisse être éventuellement ajouté à la composition pharmaceutique décongelée ou reconstituée, le prémélange avant congélation ou lyophilisation de préférence a pour avantage d'empêcher l'addition accidentelle du réactif incorrect ou de la quantité incorrecte à la composition et permet une administration plus aisée au patient.

[0035] En outre, certaines compositions pharmaceutiques de la présente invention sont prémélangées de telle sorte qu'elles sont prêtes à une utilisation immédiate par décongélation ou reconstitution, ce qui supprime la nécessité de former, après décongélation ou reconstitution, un mélange avec un aminoglycoside. Bien que l'aminoglycoside puisse être

éventuellement ajouté à la composition pharmaceutique décongelée ou reconstituée, un prémélange avant congélation ou lyophilisation de préférence a pour avantage d'empêcher l'addition inadvertante du réactif incorrect ou de la quantité incorrecte à la composition et permet une administration plus aisée au patient.

[0036] L'expression «concentré posologique» désigne une solution de la composition pharmaceutique. Le concentré posologique peut être maintenu dans le récipient dans lequel il a été formé en ajoutant un solvant aqueux à la composition pharmaceutique ou bien il peut être évacué et maintenu à l'extérieur. Le concentré posologique peut être utilisé tel quel mais est en général soumis à une dilution supplémentaire à une concentration posologique unitaire pour l'administration à un mammifère. Le volume total du concentré posologique ou de portions aliquotes de celui-ci peut être utilisé dans la préparation d'une ou plusieurs doses unitaires pour le traitement par la méthode de la présente invention.

[0037] L'expression «agent chélatant du type acide amino-carboxylique» désigne un composé qui a pour propriété de chélater (fixer) les ions métalliques dans des compositions contenant de la pipéracilline et du tazobactame. Les agents chélatants du type acide aminocarboxylique appréciés de la présente invention comprennent l'acide éthylènediaminotétracétique (EDTA) et ses sels, par exemple le sel disodique calcique d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme de l'hydrate); le sel de diammonium d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme d'hydrate); le sel dipotassique d'acide éthylène- diaminotétracétique (de préférence sous forme de dihydrate); le sel disodique d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme de dihydrate et, si cela est désiré, sous la forme anhydre); le sel tétrasodique d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme d'hydrate); le sel tripotassique d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme de dihydrate); le sel trisodique d'acide éthylènediaminotétracétique (de préférence sous forme d'hydrate) et le sel disodique d'acide éthylènediaminotétracétique USP (de préférence sous forme du dihydrate). De préférence, les compositions pharmaceutiques décrites dans le présent mémoire comprennent une quantité efficace d'un inhibiteur de formation de particules.

[0038] Le sel disodique d'acide éthylènediaminotétracétique USP est la forme préférée pour les agents chélatants du type acide aminocarboxylique utilisés dans la présente invention. La quantité d'agents chélatants du type acide aminocarboxylique tels que le sel disodique d'acide éthylènediaminotétracétique USP est comprise avantageusement dans l'intervalle de 0,01 à 40 mg d'agent chélatant du type acide aminocarboxylique par gramme de pipéracilline, plus avantageusement dans l'intervalle d'environ 0,1 à environ 0,5 mg d'agent chélatant du type acide aminocarboxylique par gramme de pipéracilline, ou dans n'importe quel intervalle ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire.

[0039] La pipéracilline sodique est la forme préférée de pipéracilline dans les compositions de la présente invention. La pipéracilline sous forme d'acide libre est la source préférée de pipéracilline à utiliser dans la préparation des compositions de la présente invention. L'acide libre peut être converti en le sel de sodium au cours du procédé de formulation. La pipéracilline sodique est dérivée de la D(-)- α -aminobenzylpénicilline. La dénomination chimique de la pipéracilline sodique est (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazine-carboxamido)-2-phénylacétamido]-5,3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3.2.0)-heptane-2-carboxylate de sodium ayant pour formule chimique $C_{23}H_{26}N_5O_7Na$ ayant un poids moléculaire de 539,6.

[0040] Lors de la préparation de la forme posologique congelée (prête à l'emploi par décongélation), la pipéracilline sous forme d'acide libre est de préférence mélangée à une quantité d'eau désionisée et neutralisée avec du bicarbonate de sodium ou d'autres agents convenables, pour porter la concentration dans la solution dans l'intervalle apprécié de 8 à 90 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 25 à 85 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 30 à 80 mg/ml ou n'importe quelle association ou sous-combinaison des intervalles figurant dans le présent mémoire.

[0041] Lors de la préparation des formes posologiques lyophilisées (poudre sèche qui nécessite une reconstitution et une dilution avant administration à un mammifère), la pipéracilline sous forme d'acide libre est de préférence mélangée à une quantité d'eau désionisée et neutralisée avec du bicarbonate de sodium ou d'autres agents convenables, pour porter la concentration de la solution dans l'intervalle apprécié de 150 à 500 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle 200 à 400 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 220 à 350 mg/ml ou n'importe quelle association ou sous-combinaison des intervalles figurant dans le présent mémoire. De plus faibles concentrations de solutés peuvent être traitées avec succès, mais avec pour inconvénients l'augmentation des temps de production et des coûts associés.

[0042] Lorsqu'une forme posologique lyophilisée est reconstituée et diluée pour l'administration, la concentration de la pipéracilline en solution est comprise dans l'intervalle apprécié de 8 à 90 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 25 à 85 mg/ml, et de préférence dans l'intervalle de 30 à 80 mg/ml ou n'importe quelle association ou sous-combinaison d'intervalles indiqués dans le présent mémoire.

[0043] Le tazobactame sodique est la forme préférée de tazobactame dans les compositions de la présente invention. Le tazobactame sous forme d'acide libre est la source préférée de tazobactame à utiliser dans la préparation des compositions de la présente invention. L'acide libre peut être converti en le sel de sodium au cours du procédé de formation des compositions pharmaceutiques de la présente invention. Le tazobactame sodique, qui est un dérivé du noyau pénicilline, est une sulfone d'acide pénicillanique. Sa dénomination chimique est 4,4-dioxyde de (2S, 3S, 5R)-3-méthyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazole-1-ylméthyl)-4-thia-1-azabicyclo-(3,2,0)heptane-2-carboxylate de sodium. La formule chimique du tazobactame sodique est $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$ et son poids moléculaire est égal à 322,3. Lors de la préparation de la forme posologique congelée (prête à l'emploi par décongélation), le tazobactame sous forme d'acide libre peut être ajouté à la solution de pipéracilline pour engendrer une concentration de tazobactame sodique dans l'intervalle préférable de 0,1 à 25 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 1,0 à 22 mg/ml, et de préférence dans l'intervalle de 3 à 20 mg/ml, ou n'importe quel intervalle ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire.

[0044] Lors de la préparation des formes posologiques lyophilisées (poudre sèche qui nécessite une reconstitution et

une dilution avant administration à un mammifère) le tazobactame sous forme d'acide libre peut être ajouté à la solution de pipéracilline pour engendrer une concentration de tazobactame sodique dans l'intervalle préférable de 15 à 125 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 2 à 100 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 27 à 90 mg/ml, ou n'importe quel intervalle ou sous-combinaison des intervalles figurant dans le présent mémoire.

[0045] Lorsqu'une composition pharmaceutique lyophilisée est reconstituée et diluée pour l'administration, la concentration de tazobactame dans la solution est comprise dans l'intervalle préférable de 0,1 à 25 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 1,0 à 22 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 3 à 20 mg/ml, ou n'importe quel intervalle ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire.

[0046] La concentration totale de pipéracilline sodique, de tazobactame sodique, de citrate servant de tampon et d'agent chélatant du type acide aminocarboxylique en solution lorsque la forme posologique est prête à l'emploi pour un patient est comprise avantageusement dans l'intervalle de 9 à 125 mg/ml. Plus avantageusement, la concentration totale est comprise dans l'intervalle de 14 à 115 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 20 à 105 mg/ml ou n'importe quel intervalle ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire. Ces quantités permettent de délivrer une quantité efficace de pipéracilline ou de pipéracilline / tazobactame en des quantités posologiques usuelles de 50 à 250 ml. Une plage de pH convenable va de 6,0 à 7,5. La solution de pipéracilline ou de pipéracilline / tazobactame résultante peut être ensuite portée à une plage de pH appréciée de 6,1 à 6,9, plus avantageusement dans la plage 6,3 à 6,7. Dans une forme préférée de la présente invention, le pH de la solution est égal à environ 6,5. De l'acide chlorhydrique ou un autre acide convenable peut être utilisé pour l'ajustement afin d'abaisser le pH, et le bicarbonate de sodium ou une autre base convenable peut être utilisé pour l'ajustement en élevant le pH.

[0047] Pour maintenir le pH dans la plage préférée, dans les compositions pharmaceutiques congelées et décongelées et lyophilisées reconstituées, la solution peut être tamponnée avec un citrate ou d'autres tampons convenables. Un citrate est le tampon préféré car il peut maintenir le pH de la solution sans dégradation significative du médicament. Lors de l'utilisation de tampons tels qu'un tampon au phosphate, le pH ne peut être maintenu à l'état congelé (voir «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 et D. Rosé, Arch. Biochem. Biophys., 81, p. 319 (1959)). L'addition d'un tampon est désirée pour ajuster le pH afin d'accroître la stabilité. De préférence, une quantité convenable de citrate de sodium est utilisée pour tamponner la formulation et ajuster le pH pour parvenir à une stabilité maximale sans catalyser ou dégrader de manière significative le médicament, ou sans provoquer de douleur pour le patient lors de la perfusion.

[0048] Le citrate de sodium dihydraté est la forme préférée du tampon utilisé dans la présente invention. La quantité de citrate de sodium dihydraté est comprise avantageusement dans l'intervalle de 0,25 à 5 mg/ml, plus avantageusement dans l'intervalle de 0,6 à 5 mg/ml et de préférence dans l'intervalle de 1,0 à 4,0 mg/ml ou n'importe quel intervalle ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire. Les intervalles concernent l'état reconstitué et l'état dilué ou décongelé pour l'administration.

[0049] De la manière utilisée dans le présent mémoire, le terme «citrate» désigne l'acide citrique ou ses sels, de préférence le citrate de sodium. Le citrate de sodium est disponible sous forme de citrate trisodique anhydre, le citrate trisodique dihydraté et de citrate trisodique penta hydraté. Le citrate de sodium dihydraté est connu également sous le nom de citrate trisodique dihydraté et est préféré. La forme préférée est le citrate trisodique dihydraté.

[0050] Des diluants physiologiquement acceptables peuvent être éventuellement ajoutés pour améliorer les caractéristiques d'agglomération des produits lyophilisés. Des diluants acceptables comprennent, mais à titre non limitatif, des sucres, des sels inorganiques et des amino-acides. Des exemples représentatifs de sucres acceptables comprennent le dextrose, le mannitol, le lactose, le saccharose et des sucres similaires. Des exemples représentatifs de sels comprennent le chlorure de sodium, le phosphate de sodium, le chlorure de calcium et des sels similaires. Des exemples représentatifs d'acides aminés acceptables comprennent l'arginine, la tyrosine, la leucine, et des amino-acides similaires.

[0051] Il peut être éventuellement souhaitable d'ajouter de préférence du dextrose à la solution lors de la décongélation de la composition pharmaceutique ou à la composition pharmaceutique lyophilisée reconstituée pour rendre la solution physiologiquement iso-osmotique (approximativement 300 mOsmols/kg). Du dextrose hydraté ou anhydre peut être utilisé dans la présente invention. La concentration de dextrose hydraté est comprise dans l'intervalle apprécié de 5 à 30 mg/ml et plus avantageusement dans l'intervalle de 6 à 22 mg/ml ou n'importe quelle association ou sous-combinaison d'intervalles figurant dans le présent mémoire. Après achèvement de la formulation et du mélange, la solution de pipéracilline ou de pipéracilline / tazobactame prémélangés contenant en outre l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique est placée dans des récipients posologiques convenables. Des récipients convenables comprennent ceux commercialisés par Baxter sous le nom commercial GALAXY®. Les récipients sont ensuite stockés au congélateur à une température égale ou inférieure à -20°C.

[0052] Des compositions pharmaceutiques classiques de la présente invention comprennent les intervalles suivants: de la pipéracilline en une quantité comprise dans l'intervalle de 8 mg/ml à 500 mg/ml; plus avantageusement de 12 mg/ml à 300 mg/ml; du tazobactame en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 125 mg/ml, plus avantageusement de 1,5 mg/ml à 75 mg/ml; un citrate en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,25 mg/ml à 25 mg/ml, plus avantageusement de 0,6 mg/ml à 15 mg/ml; un agent chélatant du type acide aminocarboxylique en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,002 mg/ml à 10 mg/ml, plus avantageusement de 0,003 à 1 mg/ml;

[0053] Du dextrose en une quantité comprise dans l'intervalle de 5 mg/ml à 100 mg/ml est ajouté facultativement aux compositions pharmaceutiques de la présente invention.

[0054] Des aminoglycosides en une quantité comprise dans l'intervalle 0,1 mg/ml à 75 mg/ml sont ajoutés facultative-

ment aux compositions pharmaceutiques de la présente invention. Un exemple non limitatif d'une composition pharmaceutique de la présente invention, de préférence dans le cas d'une composition congelée, contient (a) de la pipéracilline ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en une quantité d'environ 4,0 g, calculée sur la base de la pipéracilline sous forme d'acide libre, (b) du tazobactame ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en une quantité d'environ 0,5 g, calculée sur la base du tazobactame sous forme d'acide libre, (c) environ 1 mg d'EDTA ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'EDTA et (d) environ 100 ml d'eau pour préparations injectables. La composition peut contenir comme ingrédients supplémentaires facultatifs environ 0,2 g d'un citrate comme tampon, environ 2,0 g de dextrose, environ 500 mg d'amikacine et environ 160 mg de tobramycine. La composition comprend de préférence (a) une quantité de pipéracilline sodique équivalente à environ 4 g de pipéracilline sous forme d'acide libre, (b) une quantité de tazobactame sodique équivalente à environ 0,5 g de tazobactame sous forme d'acide libre et (c) substantiellement 1 mg de sel de sodium d'EDTA, et environ 0,2 g de citrate de sodium servant de tampon.

[0055] Eventuellement, l'agent chélatant du type acide amino-carboxylique peut être ajouté avant congélation ou après décongélation. En outre, un aminoglycoside peut être éventuellement ajouté avant congélation ou après décongélation, en particulier pour une utilisation en milieu hospitalier.

[0056] Avant utilisation, les récipients congelés doivent être décongelés de manière classique. Les formulations restent viables à température ambiante pendant un jour après avoir été enlevées du congélateur. En variante, les récipients peuvent être réfrigérés à environ 5°C ($\pm$ 3°C) pendant un temps atteignant 14 jours.

[0057] Les aminoglycosides ajoutés éventuellement aux formulations lyophilisées reconstituées et aux formulations congelées et décongelées spécifiquement pour l'administration à un patient comprennent de l'amikacine et de la tobramycine en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,1 à 75 mg/ml, avantageusement dans l'intervalle de 0,1 à 15 mg/ml et plus avantageusement dans l'intervalle de 1 à 10 mg/ml.

[0058] Des exemples illustrateurs, non limitatifs, des formulations de la présente invention sont présentés sur le tableau 1 ci-dessous. De nombreux autres exemples peuvent être aisément envisagés à la lumière des principes généraux et enseignements figurant dans le présent mémoire. Par exemple, il est possible de faire varier le pH de la solution et le dextrose peut être facultativement ajouté et la concentration peut être modifiée légèrement, en permettant encore à la formulation d'être iso-osmotique, et il est possible de faire varier la concentration du tampon au citrate mais-en conservant une capacité de tampon suffisante sans provoquer de douleur lors de la perfusion au patient. Il est manifeste pour l'homme de l'art que l'ordre d'addition des divers constituants de la composition pharmaceutique de la présente invention peut être modifié. En outre, il est manifeste que les exemples fournis dans le présent mémoire sont destinés à illustrer la présente invention et ne sont nullement destinés à limiter la manière de mettre en pratique la présente invention.

[0059] L'expression «composition(s) lyophilisée(s)» désigne la composition solide séchée par congélation et préparée par le procédé de la présente invention, comprenant comme ingrédients essentiels: (1) de la pipéracilline; (2) du tazobactame; en outre (3) un citrate et en outre (4) un agent chélatant du type acide aminocarboxylique, avec de plus un ajustement du pH et éventuellement l'addition d'un aminoglycoside.

[0060] Facultativement, les aminoglycosides ajoutés, comprenant l'amikacine dans une composition lyophilisée, sont présents en une quantité dans un intervalle apprécié de 1 à 100 mg/ml et plus avantageusement dans un intervalle de 5 à 75 mg/ml.

[0061] Comme cela est connu de l'homme de l'art, la lyophilisation est un procédé de séchage dans lequel l'eau a été éliminée du produit par sublimation après la congélation de ce produit, en effectuant éventuellement une mise sous vide. Les spécificités de la lyophilisation ou du séchage par congélation sont décrites dans Remington's Pharmaceutical Sciences, chapitre 84, page 1565, 18^{ème} édition, A.R. Gennaro, Editeur, 1990, Mack Publishing Company.

[0062] En outre, des techniques connues de l'homme de l'art sont des techniques autres que la lyophilisation qui peuvent également être utilisées. Des techniques non limitatives pour préparer la composition comprennent: le conditionnement d'une poudre stérile des constituants, isolément, ou sous forme d'un mélange; total. Des techniques non limitatives pour la préparation de la poudre avant remplissage comprennent: le séchage par pulvérisation, le séchage sur plateau, la lyophilisation en masse, un procédé de calibrage comprenant un broyage et/ou un tamisage et une précipitation. Procédé pour la préparation des compositions lyophilisées de la présente invention:

[0063] Les compositions lyophilisées de la présente invention consistent en une préparation produite en séchant par congélation une solution contenant du Zosyn[®]. La solution contenant tous les ingrédients, qui comprennent la pipéracilline et le tazobactame, et comprenant en outre un citrate et comprenant éventuellement un agent chélatant du type acide aminocarboxylique et éventuellement un amino-glycoside à un pH convenable, est congelée, en étant éventuellement soumise à un procédé de traitement thermique pour améliorer les caractéristiques d'agglomération, avec ensuite un séchage sous vide poussé pour la sublimation de l'eau. Ces préparations lyophilisées comprennent des préparations lyophilisées pour l'administration intraveineuse, de la manière mentionnée ci-dessus. La préparation lyophilisée peut être produite par des procédés classiques, comprenant des procédés de lyophilisation sur plateau et des procédés de lyophilisation dans des flacons. La lyophilisation dans des flacons est avantageuse pour la préparation d'unités posologiques multiples de la présente invention, de la manière décrite ci-dessous. Une forme de poudre peut être préparée directement par d'autres techniques telles que le séchage par pulvérisation, ou le mélange de poudres sèches ou des sels appropriés des ingrédients distincts ou combinés.

[0064] Afin d'obtenir une solution des compositions pharmaceutiques de la présente invention par le procédé de la présente invention, de l'acide citrique dihydraté est dissous dans une quantité convenable d'un solvant et est mélangé et agité. De la pipéracilline sous forme d'acide et du tazobactame sous forme d'acide sont ajoutés et l'agitation est poursui-

vie. La solution est neutralisée avec une quantité suffisante de bicarbonate de sodium pour atteindre un pH d'environ 6,5 et l'EDTA (en particulier l'édétate disodique) est ajouté à la solution aqueuse, avec ensuite l'addition facultative d'un aminoglycoside. Le solvant est de préférence un solvant aqueux tel que l'eau, l'eau purifiée, l'eau pour préparations injectables, une solution aqueuse à 5% de dextrose ou une solution de chlorure de sodium isotonique.

[0065] Si cela est désiré, la solution de traitement avant lyophilisation peut être soumise à un procédé de filtration. Le procédé de filtration comprend, par exemple dans le cas de préparations injectables, une filtration stérilisante et/ou une ultra-filtration de la solution de traitement avant lyophilisation pour éliminer les microorganismes ou les autres matières, contaminantes de la solution de traitement avant lyophilisation.

[0066] Si cela est désiré, la solution de traitement, avant lyophilisation, peut être soumise à un procédé de distribution. Le procédé de distribution comprend, par exemple dans le cas de lyophilisations dans des flacons, un procédé de distribution d'un volume convenable de la solution de traitement avant lyophilisation dans des flacons, en prenant en considération la concentration de pipéracilline sodique / tazobactame sodique, de citrate, d'agent chélatant du type acide carboxylique et éventuellement d'un aminoglycoside afin que les produits dans les flacons renferment une quantité désirée de pipéracilline sodique / tazobactame sodique.

[0067] Un procédé de lyophilisation est mis en œuvre de la manière suivante:

de préférence, la composition lyophilisée est préparée par un procédé contrôlé de séchage, par congélation. La suspension de traitement est tout d'abord congelée, puis est soumise à un environnement sous basse pression (c'est-à-dire sous vide) pour faciliter la sublimation et est chauffée doucement pour optimiser la vitesse de séchage du produit.

[0068] Un procédé classique pour la préparation d'une composition lyophilisée comprend les étapes successives consistant:

- (a) à dissoudre les ingrédients de la composition lyophilisée, comprenant: du citrate de sodium dihydraté, de l'EDTA ou un autre agent chélatant du type acide aminocarboxylique, de la pipéracilline sous forme d'acide, du tazobactame sous forme d'acide et éventuellement un aminoglycoside dans un solvant aqueux; puis, à ajuster le pH à environ 6,5;
- (b) à refroidir la solution de traitement de l'étape (a) à une température inférieure à -35°C ;
- (c) à mettre sous vide le lyophilisateur à une pression approximativement égale ou inférieure à 300 mm de Hg (40 pascals);
- (d) à chauffer le produit dans le lyophilisateur sur un plateau maintenu à environ $+5^{\circ}\text{C}$;
- (e) à maintenir ces conditions, sous une pression inférieure à la pression atmosphérique pendant un temps suffisant pour éliminer l'eau du solvant aqueux et obtenir un produit lyophilisé solide;
- (f) à effectuer un séchage à environ $+45^{\circ}\text{C}$.

[0069] De préférence, l'étape (a) est mise en œuvre par dissolution dans un solvant aqueux. En outre, l'étape (b) est mise en œuvre pendant une période de temps d'approximativement 4 heures et l'étape (e) est de préférence mise en œuvre pendant une période de temps d'environ 35 heures et l'étape (f) est mise en œuvre à une pression inférieure à la pression atmosphérique, inférieure à environ 300 millitorrs (40 pascals), et ces conditions sont maintenues pendant 10 heures après avoir atteint la température de plateau de 45°C .

[0070] Le procédé de lyophilisation élimine la plus grande partie de l'eau initialement présente, mais la composition lyophilisée représentant le produit final peut contenir une certaine quantité d'eau libre. Habituellement, la teneur en eau peut être comprise dans l'intervalle de 0% à 2% en poids. Plus classiquement, la teneur en eau est comprise dans l'intervalle de 0% à 1%.

[0071] Configurations de concentrés posologiques et de doses unitaires de la présente invention:

[0072] Une configuration de concentrés posologiques de la composition pharmaceutique de la présente invention consiste en un récipient clos hermétiquement renfermant une quantité de la composition pharmaceutique lyophilisée de la présente invention à utiliser pendant un intervalle de traitement classique tel qu'un temps de 7 jours. La configuration de concentrés posologiques est préparée en plaçant la composition lyophilisée dans un récipient (par exemple des bouteilles, flacons et ampoules en verre ou en matière plastique) en une quantité suffisante pour le traitement d'un mammifère pendant une période de temps allant de 12 heures à une semaine, de préférence de 12 heures à 24 heures. Le récipient contient également de préférence (i) un espace vide ayant un volume suffisant pour permettre l'addition d'un solvant aqueux, plus (ii) un espace supplémentaire de la manière nécessaire pour permettre l'agitation et provoquer la dissolution totale de la composition lyophilisée dans le solvant aqueux ajouté. Le récipient peut être équipé d'un élément supérieur perforable, par exemple d'une cloison en caoutchouc, de telle sorte que le solvant aqueux puisse être ajouté en perçant la cloison avec une seringue hypodermique et le concentré puisse être ensuite prélevé par le même moyen.

[0073] Un exemple d'une configuration de concentré posologique est un flacon en verre ayant une capacité 250 à 1000 millilitres, contenant 25 000 à 40 500 milligrammes de la composition pharmaceutique lyophilisée de la présente invention.

[0074] Un exemple spécifique non limitatif d'une configuration d'utilisation individuelle est une bouteille en verre de 50 ml avec une cloison en caoutchouc, renfermant une composition pharmaceutique lyophilisée contenant environ 4000 mg de pipéracilline sodique, environ 200 mg d'acide citrique dihydraté, environ 500 mg de tazobactame sodique et environ 1 mg d'EDTA (en particulier sous forme d'un sel de sodium). L'espace vide au-dessus de la composition solide permet amplement l'addition d'un solvant ou diluant tel que de l'eau stérile pour préparations injectables et laisse égale-

ment la place pour l'agitation du contenu total.

[0075] Un autre exemple spécifique non limitatif d'une configuration utilisable est une bouteille en verre d'approximativement 100 ml avec une cloison en caoutchouc, renfermant une composition pharmaceutique lyophilisée contenant environ 40,5 g de pipéracilline sodique, environ 1,8 g d'acide citrique dihydraté, environ 4,5 g de tazobactame sodique et environ 9 mg d'EDTA (en particulier sous forme d'un sel de sodium). L'espace vide au-dessus de la composition solide laisse amplement la place à l'addition d'un solvant ou diluant.

[0076] Un exemple spécifique non limitatif supplémentaire d'une configuration utilisable est une bouteille en verre d'un volume approprié avec une cloison en caoutchouc, renfermant une composition pharmaceutique lyophilisée contenant environ 2000 mg de pipéracilline sodique, environ 100 mg d'acide citrique dihydraté, environ 250 mg de tazobactame sodique et environ 0,5 mg d'EDTA (en particulier sous forme d'un sel de sodium). L'espace vide au-dessus de la composition solide laisse largement la place à l'addition d'un solvant ou diluant tel que de l'eau stérile pour préparations injectables et laisse également la place à l'agitation du contenu total.

[0077] L'addition du solvant aqueux et la configuration de concentré posologique a pour résultat un concentré liquide qui peut être ensuite utilisé convenablement pour produire des doses unitaires de formulations pharmaceutiques liquides en prélevant des portions aliquotes ou le contenu total, pour une dilution, de la manière indiquée dans le paragraphe suivant.

[0078] Doses unitaires de l'invention: La solution concentrée de composition lyophilisée formée dans le récipient de concentré posologique est introduite dans un récipient IV (pour administration intraveineuse) contenant un solvant aqueux convenable. Des solvants utiles sont des solutions classiques pour l'injection, décrites précédemment (par exemple une solution aqueuse à 5% de dextrose, de l'eau stérile, etc.). Des poches IV à doses unitaires classiques sont des récipients classiques en verre ou en matière plastique comportant des moyens d'admission et de sortie et ayant des capacités classiques (par exemple 50 ml, 100 ml et 150 ml). La solution concentrée de la formulation pharmaceutique lyophilisée de la présente invention est introduite dans la poche IV à doses unitaires en une quantité permettant de parvenir à une concentration de 8 à 90 mg de Zosyn® par ml et de préférence de 20 à 80 mg/ml.

[0079] Sans s'écarter de l'objectif et du cadre de la présente invention, d'autres additifs pharmaceutiquement acceptables peuvent être ajoutés aux préparations lyophilisées de la présente invention.

Méthodes expérimentales

Méthodes:

[0080] Des échantillons sont préparés conformément aux compositions décrites sur le tableau 1. Du Zosyn® en une quantité de 4,5 g, présenté dans une poche congelée, est tout d'abord décongelé ou reconstitué, de la manière appropriée.

[0081] Une poche congelée classique contient, après décongélation, les ingrédients suivants:

- pipéracilline sodique: environ 40 mg/ml;
 - tazobactame sodique: environ 5 mg/ml;
 - dextrose hydraté USP: environ 20 mg/ml;
 - citrate de sodium dihydraté: 2 mg/ml.
- Les poches congelées sont décongelées sur une paillasse de laboratoire
- Pour les échantillons contenant de l'EDTA, 1 ml d'une solution aqueuse à 1,0 mg/ml d'édétate disodique dihydraté est ajouté à la solution injectable à 5% de dextrose USP. Le fluide est mélangé par des inversions douces pendant environ une minute, puis est mis de côté pendant un temps supplémentaire de 2 minutes avant reconstitution. Les solutions contenant du Zosyn®, autres que les poches congelées sont préparées en reconstituant le gâteau lyophilisé avec une portion de 20 ml de solution (aqueuse) à 5% de dextrose, en transférant la solution résultante à la poche IV à travers un filtre à seringue de 0,2 mm, puis en rinçant la poche avec une seconde portion de 20 ml de solution (aqueuse) à 5% de dextrose. Le liquide de rinçage est également récupéré et introduit dans la poche IV par un filtre à seringue de 0,2 mm. Le fluide dans la poche est mélangé par des inversions douces pendant environ 30 secondes.
- Les poches sont étiquetées avec l'identité et le temps de reconstitution.
- Lors de l'addition, des aminoglycosides sont ajoutés immédiatement. Le fluide dans la poche est mélangé par des inversions douces pendant environ 30 secondes.
- Un échantillon de 50 ml est prélevé avec une seringue de 60 cm³ équipée d'une aiguille de calibre n° 21.
- Un flacon propre dépourvu de particules est rincé avec de l'eau pour préparations injectables, puis est rempli avec environ 45 ml de l'échantillon. Un test HIAC est effectué immédiatement.
- Dans un flacon d'échantillon de dimensions convenables, un échantillon de 3 ml est préparé pour l'essai par chromatographie en phase liquide à hautes performances (CLHP). L'essai de CLHP est débuté dans l'heure suivant la préparation de l'échantillon (tableau 1).

[0082] Le reste des échantillons du mélange Zosyn® (environ 50 ml) est stocké dans une enceinte close hermétiquement au laboratoire, à température ambiante, et est testé de nouveau 24 heures plus tard (tableau 1).

[0083] Un essai à l'abri de la lumière est effectué en utilisant un RIAC-3000. Une méthode d'essai basée sur la méthode USP 788 est suivie pour l'analyse (voir le tableau 1). Les résultats sont indiqués en particules par ml. Les résultats de nombres de particules étaient basés sur la moyenne des deuxième et troisième lecture sur un total de trois lec-

tures. Le même échantillon a été reprélevé et analysé 24 heures après le premier essai. Un résumé des résultats de HIAC est présenté sur le tableau 1.

[0084] L'analyse d'activité est effectuée en utilisant la chromatographie en phase liquide sous haute pression (CLHP). La méthode de détermination d'activité pour la pipéracilline peut être obtenue dans le USP-26 (2003) pages 1483–1485. L'analyse par CLHP est effectuée initialement et au bout de 24 heures sur chaque échantillon engendré. Un résumé des résultats de CLHP est présenté sur le tableau 1. Matières:

1. Flacons à 4,5 g de Zosyn[®] lyophilisé, lot expérimental, fourni par Technocrate Services, Lederle Piperacillin, Carolina, PR.
2. Flacons à 4,5 g de Zosyn[®] avec un citrate, lyophilisé, lot expérimental, fourni par Technical Services, Lederle Piperacillin, Carolina, PR.
3. Poches IV de Zosyn[®] congelé (contenant un citrate), Baxter.
4. Préparation injectable de sulfate d'amikacine USP, 500 mg/2 ml (Bedford Laboratories) (un total de 500 mg est utilisé par poche).
5. Préparation injectable de sulfate de tobramycine USP, 80 mg/2 ml (Apothecon) (un total de 160 mg est utilisé par poche).
6. Préparation injectable à 5% de dextrose USP (B. Braun).

[0085] Un flacon lyophilisé classique contient: environ 4000 mg de pipéracilline sodique; et environ 500 mg de tazobactame sodique.

[0086] Le tableau 1 suivant a été divisé en différentes sections (SOUS-TABLEAU 1A, SOUS-TABLEAU 1B, etc.). Les résultats indiqués sur le même sous-tableau représentent les expériences effectuées le même jour avec le même lot de solution contenant du Zosyn[®]

TABLEAU 1
DESCRIPTION DES ÉCHANTILLONS EXPÉRIMENTAUX

Solution**	Aminoglycoside mg/ml	Taux de zinc dans la solution *	EDTA [†] mg/ml	Analyse initiale mg/ml	Analyse de pipéracilline		Comptages de particules par ml			
					24 h	% restant sur la base de la quantité initiale	Temps 24			
					SOUS-TABLEAU 1A		Temps zéro			
1		0,08		37,09	39,19	105,66**	19	0	55	2
1		0,08	0,01	39,67	39,27	98,99	11	1	9	0
1		0,59		SOUS-TABLEAU 1B						
1		0,59		36,19	39,90	110,14**	18	0	76	2
1	F (1,6)	0,59	0,01	40,28	39,62	98,36	8	1	22	0
1	A (5,0)	0,59		39,13	36,74	93,89	65	4	1247	9
1		0,59		39,58	38,74	97,88	9	0	128	3
2		0,01		SOUS-TABLEAU 1C						
2		0,01		46,81	45,54	97,29	10	3	189	2
2		0,01		47,13	44,88	95,23	13	1	117	1
2		0,01	0,01	39,50	39,93	101,09	34	0	29	0
2	T (1,6)	0,01		43,07	40,10	93,10	12	1	57	2
2	A (5,0)	0,01		43,70	42,09	96,32	23	1	159	6
3		0,08		SOUS-TABLEAU 1D						
3		0,08		39,48	39,05	98,91	8	0	17	0
3		0,08	0,01	39,01	39,29	100,67	2	0	29	0
3		0,59		40,09	39,37	98,20	4	0	18	0
3		0,59	0,01	39,93	39,58	99,12	6	0	7	0
3	A (5,0)	0,59		39,80	38,52	96,78	15	0	74	1
3	A (5,0)	0,59	0,01	38,17	36,90	96,67	10	0	21	1
3		0,08		SOUS-TABLEAU 1E						
3		0,08		39,48	39,05	98,91	8	0	17	0
3		0,08	0,01	39,03	39,29	100,67	2	0	29	0
3	A (5,0)	0,08		39,76	37,82	95,12			44	2
3	T (1,6)	0,08	0,01	39,50	39,93	101,09	61	3	267	3

*** Mélange incomplet de l'échantillon
* (édétate disodique dihydraté)

*** Zosyn® 4,5, Zosyn® / citrate ou solution congelée de Zosyn®
1 Zosyn®
2 Zosyn® / citrate, congelé
3 Zosyn® / citrate, lyophilisé reconstitué
T = tobramycine et A = amikacine

CH 695 185 A5

[0088] Formulation:

Ingrédient	mg/flacon	kilogrammes
pipéracilline	400	47,374
monohydraté	0	
tazobactame	500	5,922
citrate	200	2,369
EDTA, USP	1	0,012
bicarbonate de sodium, USP		qs pour le pH cible de 6,5
eau pour préparations injectables USP		qs pour 200 litres

[0089] Procédé classique pour la préparation d'une solution en masse, comprenant les étapes suivantes:

[0090] Préparation de la SOLUTION A.

- Dans un récipient de traitement convenable en acier inoxydable, on introduit 15 litres d'eau pour préparations injectables USP
- Sous agitation avec un mélangeur à pales de dimensions convenables, on ajoute les ingrédients suivants: citrate de sodium dihydraté; et EDTA disodique, USP; le mélange est continu jusqu'à obtention d'une solution limpide (SOLUTION A).

[0091] Préparation de la SOLUTION B

- Dans un récipient de traitement convenable en acier inoxydable (de dimensions convenables pour contenir et mélanger 200 litres), on introduit 140 litres d'eau pour préparations injectables tout en agitant avec un mélangeur à pales de dimensions appropriées, et on ajoute les ingrédients suivants: pipéracilline monohydraté; tazobactame; et Solution A
- on ajuste le pH à 6,5 avec du bicarbonate de sodium, USP;
- facultativement, on ajoute un aminoglycoside;
- on ajuste le volume à 200 litres avec une quantité supplémentaire d'eau pour préparations injectables USP afin d'obtenir une solution en masse.

[0092] Procédé de lyophilisation:

- la solution en masse est facultativement passée à travers un filtre de 0,2 mm;
- on introduit approximativement 16,9 ml dans chaque flacon de lyophilisation convenable;
- chaque flacon est équipé d'un bouchon de lyophilisation convenable, inséré approximativement à mi-distance pour faciliter l'évacuation de la vapeur d'eau;
- on charge les flacons sur le plateau d'un lyophilisateur refroidi préalablement à 5°C;
- on congèle les flacons à une température inférieure à -35 °C et on les y maintient pendant 4 heures;
- on met sous vide le lyophilisateur à une pression n'excédant pas 300 µm de Hg (micromètres de mercure) (40 pascals);
- on élève progressivement la température du plateau à 5°C;
- on maintient la température du plateau de 5 degrés pendant environ 30 heures;
- puis, on élève la température du plateau à 45°C en une période de temps de 18 heures;
- on maintient la température du plateau de 45°C pendant 10 heures;
- on abaisse la température du plateau à 30°C et on la maintient pendant une heure;
- on remet la chambre sous pression et on bouche les flacons,

[0093] Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif, mais nullement limitatif, et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

Revendications

- Composition pharmaceutique utile pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes par administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend des quantités efficaces (a) de pipéracilline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, (b) de tazobactame ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un agent chélatant du type acide aminocarboxylique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un tampon adapté à maintenir un pH dans la plage de 6,0 à 7,5.
- Composition pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le tampon est adapté à maintenir un pH d'environ 6,5.

3. Composition pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le tampon est un citrate.
4. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de la pipéracilline sodique, du tazobactame sodique et un sel de sodium de l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique.
5. Composition pharmaceutique suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre du citrate de sodium comme tampon.
6. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique consiste en au moins un composé choisi dans le groupe consistant en l'acide éthylènediaminetétra-acétique (EDTA), l'acide diéthylènetriaminopenta-acétique (DTPA), l'acide hydroxyéthylènediaminetriacétique (HEDTA), l'acide nitrilotriacétique (NTA), l'acide 0,0'-bis-(2-aminoéthyl)-éthylèneglycol-N,N,N',N'-tétra-acétique (EGTA) l'acide trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tétra-acétique (CyDTA) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
7. Composition pharmaceutique suivant la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique est choisi entre l'acide éthylènediaminetétra-acétique (EDTA) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
8. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un aminoglycoside.
9. Composition pharmaceutique suivant la revendication 9, caractérisée en ce que l'aminoglycoside est choisi entre l'amikacine et la tobramycine.
10. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une poudre qui peut être reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible avant administration parentérale.
11. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une composition congelée adaptée à être décongelée et, si cela est désiré, diluée avec un diluant compatible avant administration parentérale.
12. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme prête à l'emploi pour administration parentérale.
13. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une solution.
14. Composition pharmaceutique suivant la revendication 14, caractérisée en ce que la concentration de pipéracilline est comprise dans l'intervalle de 8 mg/ml à 500 mg/ml de solution.
15. Composition pharmaceutique suivant la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que la concentration d'un tampon au citrate est comprise dans l'intervalle de 0,25 mg/ml à 25 mg/ml de solution.
16. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que la concentration de tazobactame est comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 125 mg/ml de solution.
17. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une quantité efficace de dextrose pour rendre la composition physiologiquement iso-osmotique.
18. Composition pharmaceutique suivant les revendications 14 à 17, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre du dextrose en une quantité comprise dans l'intervalle de 5 mg/ml à 100 mg/ml de solution.
19. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient de l'amikacine en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 75 mg/ml de solution.
20. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 14 à 20, caractérisée en ce qu'elle contient de la tobramycine en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 75 mg/ml.
21. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 14 à 21, caractérisée en ce que l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est présent en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,002 mg/ml à 10 mg/ml.
22. Composition pharmaceutique suivant la revendication 22, caractérisée en ce que l'agent chélatant du type acide aminocarboxylique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est présent en une quantité comprise dans l'intervalle de 0,003 mg/ml à 1 mg/ml.
23. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est un concentré posologique dans un récipient clos hermétiquement, ledit récipient comportant un espace suffisant pour l'introduction d'un volume de solvant aqueux suffisant pour former une solution concentrée de ladite composition pharmaceutique.
24. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est présente dans un liquide sous forme d'un flacon IV ou d'une poche IV de dose unitaire pour l'administration intraveineuse pour le traitement d'infections bactériennes.
25. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient (a) de la pipéracilline où

- un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en une quantité d'environ 4,0 g calculée en pipéracilline sous forme d'acide libre, (b) du tazobactame ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en une quantité d'environ 0,5 g calculée en tazobactame sous forme d'acide libre, (c) environ 1 mg d'EDTA ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'EDTA et (d) environ 100 ml d'eau pour préparations injectables.
26. Composition pharmaceutique suivant la revendication 26, caractérisée en ce, qu'elle contient (a) de la pipéracilline sodique en une quantité équivalente à 4 g de pipéracilline sous forme d'acide libre, (b) du tazobactame sodique en une quantité équivalente à 0,5 g de tazobactame sous forme d'acide libre, (c) environ 1 mg d'un sel de sodium d'EDTA et (d) environ 100 ml d'eau pour préparations injectables.
 27. Composition pharmaceutique suivant la revendication 26 ou 27, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre environ 0,2 g de citrate de sodium comme tampon.
 28. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 26 à 28, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre environ 2,0 g de dextrose.
 29. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 26 à 29, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre environ 500 mg d'amikacine.
 30. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 26 à 30, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre environ 160 mg de tobramycine.
 31. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une poudre qui peut être reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible pour former une composition suivant l'une quelconque des revendications 26 à 31 avant administration parentérale.
 32. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 26 à 31, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une composition congelée adaptée à être décongelée et, si cela est désiré, diluée avec un diluant compatible avant administration parentérale.
 33. Procédé pour la production d'une composition pharmaceutique utile pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes par administration parentérale, la composition pharmaceutique étant sous forme d'une poudre qui peut être reconstituée par addition d'un diluant de reconstitution compatible avant administration parentérale ou sous forme d'une composition congelée adaptée à être décongelée et, si cela est désiré, diluée avec un diluant compatible avant administration parentérale, procédé caractérisé en ce qu'il comprend la lyophilisation ou le séchage par congélation d'une solution contenant des quantités efficaces (a) de pipéracilline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, (b) de tazobactame ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un agent chélatant du type acide aminocarboxylique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans un véhicule aqueux.
 34. Utilisation de la composition pharmaceutique suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée à la préparation d'un médicament pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes chez des mammifères, par administration parentérale.
Utilisation de la composition pharmaceutique suivant la revendication 13 et d'un aminoglycoside, caractérisée en ce qu'elle est destinée à la préparation d'un médicament pour traiter ou lutter contre des infections bactériennes chez un mammifère, par coadministration parentérale.
 35. Utilisation suivant la revendication 36, caractérisée en ce que l'aminoglycoside est choisi entre l'amikacine et la tobramycine.