



[11] رقم البراءة: ١٩٩٠
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٩/٠٣/٢٢ هـ
الموافق: ٢٠٠٨/٠٣/٣٠ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

| | |
|--|--|
| <p>[51] التصنيف الدولي [^] : Int. Cl.⁸:A61K 47/18</p> <p>[56] المراجع: براءة أمريكية ٦٢٠٧٦٦١ ٢٧/٠٣/٢٠٠١ م</p> <p>اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر</p> | <p>[72] اسم المخترع: جوناثان مارك كوهين، سيد مظفر شان، كريستيان لوثر اوفسلاجر، مهدي بكير فوزي</p> <p>[73] مالك البراءة : وايت هولدينجز كوربويشن عنوانه: فايف جبر الدا فارمز، ماديسون، نيوجيرسي، ٠٧٩٤٠، امريكا</p> <p>[74] الوكيل: ناصر علي كدسة</p> <p>[21] رقم الطلب: ٠٤٢٥٠١١٩</p> <p>[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٥/٠٣/٢٩ هـ الموافق : ٢٠٠٤/٠٥/١٨ م</p> |
|--|--|

[54] اسم الاختراع: تركيبات تحتوي على بيبيراسيللين piperacillin ونازوباكتام tazobactam تفيد في الحقن

[57] الملخص: عامل خلاب لحمض أمينوكربوكسيليك aminocarboxylic acid ، والأفضل EDTA ، أو ملح منه ، حيث تم التوصل إلى أنه يفيد في تثبيط شكل جسيمي من خلال اتحادات من بيبيراسيللين piperacillin / نازوباكتام tazobactam تستخدم في الحقن . وقد يحتوي التركيب على منظم ، يفضل السترات citrate ، واختيارياً أمينوجليكوزيد aminoglycoside . وقد يكون الناتج على شكل تركيب متجمد يمكن إذابته أثناء الاستعمال . وقد يكون الناتج على شكل مسحوق مجفف بالتبريد يمكن إعادة تشكيله عن طريق إضافة ناقل مائي لإعادة تشكيل المحلول.

تركيبات تحتوي على بيبراسيللين piperacillin وتازوباكتام tazobactam تفيد في الحقن

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع بتركيبات صيدلية pharmaceutical تحتوي على بيبراسيللين piperacillin (وتحديداً بيبراسيللين الصوديوم piperacillin sodium) (وتحديداً تازوباكتام الصوديوم tazobactam sodium) المتوافر تجارياً باسم Zosyn®. وتعد هذه التركيبات مفيدة للتناول عن طريق الحقن في الوريد كمضادات حيوية للمرضى ذوي العدوى الخطيرة في المستشفى .

وتتوافر تجارياً تحت الاسم التجاري Zosyn® في الولايات المتحدة الأمريكية وبعد الدول مثل الهند وتحت الاسم التجاري Tazocin في بلاد أخرى . ويعني مصطلح Zosyn® المستخدم من خلال هذا السياق المنتجات التي تباع تحت الاسم التجاري Zosyn® في الولايات المتحدة الأمريكية . وتحديداً ، يتعلق هذا الاختراع بتركيب صيدلي يتضمن عامل خلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك aminocarboxylic acid ، مثل ، حمض إيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك (EDTA) ethylene diamine tetraacetic acid ، أو ملح صيدلي مشتق مقبول صيدلياً ، وكذلك فاصل ، ويفضل السترات citrate واختيارياً أمينوجليكوزيد aminoglycoside . ويكون للتركيبات الصيدلية الموصوفة من خلال هذا السياق أشد لتكوين الجسيمات في محاليل يتم تناولها عن طريق الحقن ، وتتوافق بشكل أفضل في الأنبوب مع الأمينوجليكوزيدات aminoglycosides .

يعد Zosyn® مضاداً حيوياً يحتوي على بيبراسيللين الصوديوم piperacillin sodium وتازوباكتام الصوديوم tazobactam sodium ، وقد تم تضمين المنتج في تطبيق براءة الولايات المتحدة الأمريكية رقم ٤٥٦٢٠٧٣ . وتتضمن تطبيقات البراءة الأمريكية أرقام ٤٤٧٧٤٥٢ و ٤٥٣٤٩٧٧ شكل محب للدهون في شكل بيبراسيللين piperacillin .

ويعد Zosyn® مضاد حيوي يستخدم في علاج العدوى المتوسطة إلى الشديدة المسببة بفصائل مقاومة للبيبراسيللين ، مستجيبة للبيبراسيللين piperacillin / تازوباكتام tazobactam

ومنتجة للبيتا لاكتاماز beta-lactamase في ظروف مثل الالتهاب الرئوي المعدي بالمستشفيات بسبب staphylococcus aureus؛ وعدوى البطن ، وتحديداً ، التهاب الزائدة الدودية الذي يؤدي إلى انفجارها أو حدوث خراج) وكذلك التهابات الغشاء البريتوني peritonitis بسبب Escherichiacoli ، وعدوى الجلد ، بما في ذلك التهابات الخلية ، وخراج الجلد ، وعدوى القدم لدى مرضى السكر بسبب staphylococcus aureus وكذلك عدوى أمراض النساء ، وتحديداً التهاب بطانة الرحم بعد الولادة أو التهابات الحوض بسبب Escherichia . وتظهر شدة هذه العدوى الحاجة إلى علاج متوافر يعتمد عليه.

ويعد البييراسيلين piperacillin مضاد حيوي واسع المجال من البيتا لاكتام beta-lactam غير ثابت في المحلول عند حرارة الغرفة . وبالعكس ذلك ، يؤدي عدم الثبات في المحلول عند حرارة الغرفة إلى زيادة تكون الجزيئات . ويخفض التازوباكتام tazobactam من أثر البييراسيلين على البكتريا bacteria المنتجة لإنزيم البيتا لاكتاماز beta-lactamase enzymes . وأساسياً ، يحد التازوباكتام نهائياً من نشاط البيتالاكتام beta-lactam ، مما يسمح لمكون البييراسيلين بتدمير البكتريا bacteria المتعرضة له.

وتتضمن العدوى متعددة المصادر معرضات تنتج إنزيم البيتالاكتاماز beta-lactamase enzyme . وتسبب هذه الإنزيمات enzymes مقاومة البنسلينات penicillins والكيفالوسبورينات cephalosporins . ودون علاج ، تتكاثر هذه الميكروبات microbes وتتمو بغير تثبيط ، مع وجود آثار خطيرة وحرارة على المريض.

ولا يتم تركيب الأدوية في صورة مستحلبات أو معلقات أو محاليل فقط، ولكن أيضاً في صورة مستحضرات مياالة للذوبان ، يمكن إعادة تركيبها قبل الاستعمال والميزة من خلال هذا السياق أن هذه المستحضرات ثابتة ، ويمكن تخزينها وإعادة تركيبها بسهولة . وأيضاً ، يمكن إبقاؤها معقمة وخالية من الخامات غير الذوابة . وعلى كل ، تم إعادة تركيب Zosyn® أو يبدأ تكوين الخامات المجزأة في كيس مثليج.

ويتوافر Zosyn® في صورة مسحوق (منتج مياال للذوبان) تتم إعادة تركيبه بإضافة مخفف إعادة تركيب متوافق قبل تناول عن طريق الحقن في الوريد.

كما يتوافر Zosyn® في صورة تركيب خليط أولي سائل يحتوي على البيبراسيلين صوديوم piperacillin sodium ، و التازوباكتام صوديوم tazobactam sodium وسنترات الصوديوم sodium citrate كفاصل . وقد تم تضمين هذا التركيب في براءة الولايات المتحدة الأمريكية رقم ٦٢٠٧٦٦١ ويخزن هذا الخليط السائل مجمداً ثم يتم تناوله عن طريق الحقن بعد الذوبان ، إذا ما كانت هناك حاجة لذلك ، مع إضافة مخفف مناسب . وتضبط إضافة ٥

السترات كمنظم للرقم الهيدروجيني pH إلى ٦,٥ . وفي المستشفى ، يمكن إضافة مضادات حيوية من الأمينوجليكوزيد aminoglycoside إلى التركيبات معادة التركيب المجمدة والمذابة ، دون عيوب تكون الجسيمات .

ويحسن محتوى الخارصين zinc للمنتج المجفف معاد التكوين أو المجمد والمذاب ، في وجود الأمينوجليكوزيدات aminoglycosides ، من تكون الجزيئات . ويظهر الخارصين zinc في المحاليل الوريدية من حاويات التخزين اللدائنية ، والفواصل ، والأنابيب . ويمكن أن تختلف كمية الخارصين zinc في الأكياس الوريدية من كمية إلى كمية حتى مع وجود مصنع واحد وتحديداً لن تحلل المستشفيات الأكياس قبل الاستخدام وبالتالي سوف يكون غير قادرين على تحديد مستوى الخارصين الموجود . ١٠

وتتكون الجسيمات في صورة صيغ ميالة للذوبان معادة التكوين وصيغ مجمدة ومذابة ويتم تحضيرها وتخزينها قبل تناولها . وكلما زاد الزمن من إعادة التكوين أو الذوبان إلى التناول يسمح ذلك بتكوين جزيئات غير مرغوب فيها . ومن الملاحظ أن وجود جزيئات في المحلول ، وتحديداً عند حقنه في الوريد ، قد يكون مؤذياً . وتحديداً ، من الواضح أن حدوث التهاب الأوردة مع الحقن قد يتعلق بوجود خامات مجزأة في الموائع الوريدية intravenous fluids . ١٥ ٢٠

. (Remington's pharmaceutical sciences, 18 edition, March publishing, 1990, page 1567)

وقد وجدنا أن Zosyn® ثابت في الحاويات الزجاجية واللدائنية (مثل السررنجات اللدائنية plastic syringes ، والأكياس الوريدية والأنابيب) عند الاستخدام مع مخفضات متوافقة . وقد أجريت دراسات متعددة على ثبات Zosyn® . فعلى سبيل المثال ، درس

في Zoyan Parck Twetal. In AmJ Health Syst pharmi 1995; 52 (Sep15); 2022-2024
 محلولي غسل بروتوني متنقل مستمر (APD) عند ٣ درجات حرارة بإضافة ٢٠٠ مجم / مللي
 لتر محلول بيبراسيلين صوديوم piperacillin sodium و ٢٥ مللي جرام / مللي لتر من
 تازوباكتام صوديوم tazobactam sodium إلى أكياس ساعة من Dincal-PD-2 مع ١,٥٪
 ديكستروز dextrose أكياس ساعة لترين من Dianeal PD-2 مع ٤,٢٥٪ ديكستروز مع
 تخزين المنتجات عند ٤، ٢٣، ٣٧ م على الترتيب . ولم نلاحظ أي رواسب أو تغير في
 الألوان في كل أزمة الدراسة . وقد وجدنا أن البيبراسيلين piperacillin و التازوباكتام
 tazobactam ثابتين في محاليل CAPD2 لمدة يوم على الأقل عند التخزين في ٣٧ م ، ولمدة ٧
 أيام عند ٢٣ م و ١٤ يوم عند ٤ م . وقد درس Mathew Metal. Inj. Clin pharm Ther,
 1994, 19 (Jun); 397-399 ١٠
 ثبات البيبراسيلين صوديوم في وجود التازوباكتام صوديوم في ٥٪
 ديكستروز dextrose ومحلول ملحي عادي باستخدام كروماتوجرافيا سائل liquid
 chromatography ذات أداء مرتفع ومعدل في تحديد الثبات وقد ورد ذكر ذلك في السياق .
 وتم تخزين المحاليل عند حرارة الغرفة وحرارة الثلجة في أكياس لدائنية . وبقت صافية أثناء
 الدراسة . وكانت المحاليل ثابتة لمدة يومين عند ٢٥ م ولمدة ٢٨ يوم عند ٥ م .
 ١٥
 ويجب ملاحظة المنتجات الدوائية الخاصة بالحقن من ناحية الخامات الجسيمية والتلون
 قبل تناول ، عند الإمكان . ومع أن تركيبات Zosyn® الموجودة ذات صفاء جيد عند التحضير
 طبقاً للتعليمات في وصايا الصانع، إلا أنه من المطلوب خفض تكون الجسيمات التي تظهر في
 التركيبات الصيدلانية pharmaceutical عند إعادة التكوين والإذابة .

الوصف العام للاختراع

٢٠
 من المفاجئ أننا وجدنا أن تَضْمِين عامل خلاب لحمض الأمينوكربوكسيليك
 aminocarboxylic acid ، على سبيل المثال ، حمض إيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك
 ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) أو حمض ثنائي الإيثيلين ثلاثي الأمين خماسي
 الخليك (DTPA) ، أو ملح مشتق مقبول صيدلياً في تركيب يمكن استخدامه بوجه عام لتثبيت تكون
 الجسيمات في تركيبات التازوباكتام tazobactam و البيبراسيلين.

والأكثر من ذلك، وجدنا أن تركيبات التازوباكتام و البيبراسيللين التي تتضمن عامل خلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك aminocarboxylic acid ، مثل ، حمض إيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك (EDTA) ethylene diamine tetraacetic acid أو حمض ثنائي الإيثيلين ثلاثي الأمين خماسي الخليك (DTPA) أو ملح مشتق مقبول مع فاصل ، ويفضل من السترات citrate ، يظهر تكون أقل للجزيئات في خليط مع المضادات الحيوية من الأمينوجليكوزيد aminoglycoside .

ويوفر الاختراع الحالي للمجال لتركيب صيدلي جديد من البيبراسيللين piperacillin أو البيبراسيللين تازوباكتام يتحاشى تكون الجسيمات كما في المجال السابق وقادر على التجمد والذوبان ومفيد لعلاج أو التحكم في عدوى البكتريا bacteria عن طريق التناول بواسطة الحقن، ويحتوي التركييب على كميات فعالة و (أ) البيبراسيللين أو ملح مشتق مقبول صيدلياً (وتحديداً بيبراسيللين الصوديوم piperacillin sodium) ، (ب) تازوباكتام tazobactam أو ملح مشتق مقبول صيدلياً وتحديداً تازوباكتام الصوديوم tazobactam sodium ، وعامل خلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك مثل ، حمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك (EDTA) ، أو حمض ثنائي الإيثيلين ثلاثي الأمين خماسي الخليك (DTPA) ، أو حمض الهيدروكسي إيثيلين ثنائي الأمين ثلاثي الخليك (HEDTA) ، أو حمض النيتريلو ثلاثي الخليك (NTA) أو ملح مشتق مقبول صيدلياً (وعادة ملح صوديوم) . وقد يكون التركييب الصيدلي طبقاً للاختراع (أ) في شكل مسحوق يمكن إعادة تكوينه بإضافة مخفف إعادة تكوين متوافق قبل التناول عن طريق الحقن ، أو (ب) في شكل جاهز للاستعمال والحقن ويخفض تركيب للاختراع من تكون الجسيمات مقارنة بالمجال السابق.

وتتكون الجسيمات من مواد متحركة ، ذات مصادر عشوائية ، ومواد خارجية غير الفقاعات الغازية ، التي لا يمكن عدها بواسطة التحليل الكيماوي بسبب الكمية الصغيرة من الخامة التي لا تتجانس مع التركييب.

وفي أحد تجسيدات الاختراع الحالي ، يتم تضمين كمية فعالة من التازوباكتام ، مثل التازوباكتام صوديوم والبيبراسيللين ، مثل البيبراسيللين صوديوم في محلول ذو منظم ويتضمن

كمية فعالة من عامل خلاب حمض الأمينوكربوكسيليك الخاص بالاختراع ويكون العدد الهيدروجيني pH لهذا التركيب ما بين ٦,٠ و ٧,٥ ويمكن الحفاظ على العدد الهيدروجيني pH وكذلك ثبات المحلول ، عن طريق الفصل بواسطة ، على سبيل المثال كمية فعالة من السترات citrate.

٥ وتتضمن عوامل الخلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك الخاصة بالاختراع حمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك (EDTA) وأملاحه . والأفضل ، حمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك (EATA) في صورة إديتات ثنائي الصوديوم edetate disodium (USP) ، حيث تعني USP النشرة الدوائية الأمريكية.

١٠ وفي تجسيد آخر للاختراع ، يمكن أن يكون أي من التجسيديت المذكورة من قبل متعادل الأسموزية وظيفياً (a.k.a متعادل ، متعادل الأسموزية) مع إضافة الديكستروز dextrose المائي أو اللامائي.

ويتضمن تجسيدا مفضلاً للاختراع الحالي اختياريًا الأمينوجليكوزيدات aminoglycosides في تركيبات صيدلية pharmaceutical موصوفة من خلال هذا السياق .

١٥ ويتضمن هذا الاختراع تركيب صلب ميال للذوبان مناسب لعمل سائل مفيد لعلاج عدوى البكتريا bacteria في الثدييات mammals وعند إعادة تكوينه بوجه عام ، يكون جزيئات أقل.

كما يتضمن هذا الاختراع محلول مائي من تركيب ميال للذوبان معاد التكوين مفيد لعلاج عدوى البكتريا bacteria في الثدييات mammals.

٢٠ كما يتضمن هذا الاختراع أيضاً عملية لتصنيع تركيب ميال للذوبان وتركيبات أخرى للاختراع . ويوفر الاختراع عملية لتصنيع تركيب صيدلي مفيد لعلاج أو التحكم في عدوى البكتريا ، ويفضل أن يتم تناوله عن طريق الحقن ، ويكون التركيب الصيدلي في صورة مسحوق يمكن إعادة تكوينه بإضافة مخفف إعادة تكوين متوافق قبل تناول عن طريق الحقن أو في صورة تركيب مجمد يمكن إذابته وإذا ما كانت هناك رغبة ، يتم تخفيفه بواسطة مخفف متوافق قبل الحقن ، وتتضمن هذه العملية التجميد أو التجفيف بالتجميد لمحلول يحتوي على كميات فعالة

من (أ) بيبراسيللين piperacillin أو ملح مشتق مقبول صيدلياً (ب) تازوباكتام tazobactam أو ملح مشتق مقبول صيدلياً وعامل خلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك أو ملح مشتق مقبول صيدلياً واختيارياً فاصل ، والأفضل السترات citrate ويتضمن اختيارياً مضاد حيوي من الأمينوجليكوزيد في حامل مائي.

٥ كما يتضمن هذا الاختراع أيضاً طريقة لعلاج عدوى البكتريا bacteria في الثدييات mammals باستخدام تركيب الاختراع.

كما يتضمن الاختراع إضافياً طريقة معدلة لعلاج عدوى البكتريا في الثدييات باستخدام تركيب ذواب للاختراع.

كما يتضمن الاختراع مسحوق (تركيب ميال للذوبان) مذاب في وسط مائي في كيس وريدي أحادي الجرعة أو زجاجة عند تركيز مناسب للتناول عن طريق حقن الثدييات mammals ١٥ لعلاج عدوى البكتريا.

كما يتضمن ذلك الاختراع أيضاً تركيب ميال للذوبان في حاوي مركز الجرعة ومعلق بأحكام.

ومن الأوجه الأخرى لهذا الاختراع عملية لتحضير تركيب ميال للذوبان وعملية لتحضير تركيب سائل قابل للتجمد والذوبان. ١٥

وتتخطى التركيبات الصيدلية pharmaceutical للاختراع الحالي عيوب التركيبات الصيدلية المعروفة في المجال . وتحديداً ، يتم تقليل التركيبات الجسيمية في التركيبات الصيدلية عند إعادة التكوين والذوبان بواسطة الاختراع الحالي . والميزة هنا ، أن التركيبات الصيدلية الخاصة بالاختراع والتي قد تتضمن اختيارياً الأمينوجليكوزيد aminoglycoside ، تكون التركيبات الجسيمية فيها أقل. ٢٠

وسوف تتضح مميزات وأوجه الاختراع الأخرى ، عند قراءة الوصف التفصيلي التالي للاختراع ووصف التجسيدات المفضلة.

الوصف التفصيلي للاختراع

تقدم تركيبات الاختراع الحالية عدد من المميزات عن الأشكال الأخرى للبيبراسيللين و piperacillin و البيبراسيللين - تازوبكتام tazobactam - فعلى سبيل المثال ، يظهر محلول الحقن البطيء انخفاضاً في كمية الجسيمات ومعدل تكونها إذا ما كانت مشتقة من شكل جرعة سابقة الخلط مجمد أو مذاب . ويمكن تثبيط تكون الجسيمات عن طريق فصل التركيبات الصيدلانية للاختراع بواسطة فاصل ، مثل ، السترات citrate للحصول على مجال العدد الهيدروجيني pH قدره ما بين ٦,٠ إلى حوالي ٧,٥ ثم إضافة عامل خلاب لحمض الأمينوكربوكسيليك aminocarboxylic أو ملح مشتق . والعدد الهيدروجيني pH المفضل قدره ٦,٥ . ويظهر في الجدول ١ وجود EDTA في شكل إديتات ثنائي الصوديوم ثنائي مائي edetate disodium dihydrate ويخفض من عدد الجسيمات الناتجة في ٢٤ ساعة . واختيارياً يمكن إضافة عامل خلاب حمض الأمينوكربوكسيليك في المستشفى قبل تناول أو يمكن أن يتم الخلط الأولي في تركيب صيدلي جاهز للاستخدام . وفي وجه إضافي للاختراع ، يمكن إضافة أمينوجليكوزيدات aminoglycosides للتركيبات الصيدلانية pharmaceutical للاختراع . والأكثر من ذلك ، يمكن خلط الأمينوجليكوزيدات اختيارياً في المستشفى عن طريق إضافة كيس مثليج عند الذوبان أو إعادة تكوين التركيب الميال للذوبان قبل تناول أو خليط أولي في تركيب صيدلي مجمد أو ميال للذوبان . وكما هو موضح في الجدول ١ ، يزيد وجود الأمينوجليكوزيد أميكاسين aminoglycoside amikacin من عدد الجسيمات المتولدة في ٢٤ ساعة . وعلى كل حال ، يتم خفض تكون الجسيمات في وجود السترات و EDTA في شكل إديتات ثنائي الصوديوم ثنائي مائي edetate disodium dihydrate .

ويتم خلط التركيبات الصيدلانية الخاصة بالاختراع الحالي أولاً بحيث تكون جاهزة للاستخدام الفوري عند الذوبان أو إعادة تكوين الخليط مع مثبط لتكوين الجسيمات واختيارياً أمينوجليكوزيد aminoglycoside . ومع إمكانية إضافة مثبط تكون الجسيمات EDTA (أو أي عامل خلاب آخر من الأمينوكربوكسيليك) اختيارياً إلى التركيب الصيدلي معاد التكوين أو مذاب ،

يفضل الخلط المسبق قبل التجميد أو الميل للذوبان وذلك لمنع الإضافة غير المفيدة للكاشف الخاطئ أو كمية منه إلى التركيب ويسمح ذلك بتناول أسهل للدواء.

والأكثر من ذلك ، يتم خلط بعض التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي مسبقاً بحيث تكون جاهزة للاستخدام الفوري مسبقاً بحيث تكون جاهزة للاستخدام الفوري عند الذوبان أو إعادة التكوين مما يقلل من الحاجة إلى إعادة التكوين بعد الذوبان أو إعادة تكوين خليط مع الأمينوجليكوزيد . ومع إمكانية إضافة الأمينوجليكوزيد اختياريًا إلى التركيب الصيدلي أو معاد التكوين ، والأفضل الخلط المسبق قبل التجميد أو الميل للذوبان ويمنع ذلك الإضافة غير المفيدة للكاشف الخاطئ أو كمية منه إلى التركيب ويسهل ذلك من تناول.

ويعني مصطلح " جرعة مركزة " محلول ذو تركيب دوائي . ويمكن إبقاء جرعة مركزة في حاوي حيث يتكون بإضافة مذيب مائي إلى التركيب الدوائي أو يمكن إزالته وإبقاؤه خارجاً ويمكن استخدام الجرعة المركزة كما هي ، ولكن عامة ما يتم تخفيفه إلى تركيز جرعة أحادي التناول لدى الثدييات mammals . ويمكن استخدام الحجم الكلي لجرعة مركزة أو السوائل المشتقة في تحضير وحدة الجرعة الخاصة بالعلاج بطريقة الاختراع.

ويعني مصطلح " عامل خلاب من حمض الأمينوكربوكسيليك " مركب له خاصية خلاوية (رابطة binding) للأيونات الفلزية metal ions في تركيبات تحتوي على البيبراسيلين piperacillin والتازوباكتام tazobactam وتتضمن عوامل حمض الأمينوكربوكسيليك aminocarboxylic acid الخلاوية المفضلة الخاصة بالاختراع حمض إيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) وأملاح مشتقة ، مثل ، حمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، وملح الكالسيوم ثنائي الصوديوم calcium disodium salt (والأفضل المائي) ، وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، وملح ثنائي الأمونيوم diammonium salt (والأفضل المائي) ، وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، وملح ثنائي البوتاسيوم dipotassium salt ، وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) ، وملح ثنائي الصوديوم disodium salt (والأفضل الثنائي المائي dihydrate ، والنوع اللامائي إذا ما كانت

هناك حاجة لذلك) ، وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، ملح ثلاثي البوتاسيوم tripotassium salt (ويفضل الثنائي المائي dihydrate) ؛ وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، ملح ثلاثي الصوديوم trisodium salt (ويفضل المائي) وحمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ملح ثنائي الصوديوم disodium salt ، UPS ، (ويفضل ثنائي مائي dihydrate). والأفضل أن يكون للتركيبات الدوائية الموصوفة من خلال هذا السياق كمية فعالة من مثبط الجزئيات.

ويعد ملح ثنائي الصوديوم disodium salt من حمض الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك ، USP هو الشكل المفضل لعوامل حمض الأمينوكربوكسيليك الخلابة المستخدمة في الاختراع الحالي. ويفضل أن تتراوح كمية عوامل حمض الأمينوكربوكسيليك الخلابة aminocarboxylic acid chelating مثل ملح ثنائي صوديوم الإيثيلين ثنائي الأمين رباعي الخليك USP ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt بين حوالي ٠,١ إلى ٤٠ مللي جرام من عوامل حمض الأمينوكربوكسيليك الخلابة لكل جرام من البييراسيلين ، والأفضل بين ٠,١ إلى حوالي ٠,٥ مللي جرام من عامل حمض الأمينوكربوكسيليك الخلاب لكل جرام من البييراسيلين أو أي مستوى أو تركيب فرعي من المستويات المذكورة.

ويعد بييراسيلين الصوديوم piperacillin sodium هو الشكل المفضل من البييراسيلين في تركيبات الاختراع الحالي. ويعد الحمض الحر من البييراسيلين piperacillin هو المصدر المفضل للبييراسيلين للاستخدام في تصنيع تركيبات الاختراع الحالي . ويمكن تحويل الحمض الحر إلى ملح صوديوم sodium salt أثناء عملية التصنيع ، ويتم اشتقاق البييراسيلين صوديوم piperacillin sodium من (-)D ألفا أمينو بنزويل بنسلين a-(-)D aminobenzylpenicillin . والاسم الكيماوي chemical للبييراسيلين صوديوم piperacillin sodium هو (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-phenylacetamido]-5,3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3.2.0) heptane-2-carboxylate مع الصيغة الكيماوية C₂₃ H₂₆ N₅ O₇ SN_a والوزن الجزيئي ٥٣٩,٦.

وعند عمل شكل الجرعة المجمد (الجاهز للاستخدام عند الذوبان) ، يفضل خلط الحمض الحر free acid من البيبراسيللين piperacillin مع كمية من الماء مزال التآين deionized ، وتتم المعادلة بواسطة ثنائي كربونات الصوديوم sodium bicarbonate أو أي عوامل أخرى مناسبة ، ليكون تركيز المحلول في مجال مفضل بين ٨ إلى حوالي ٩٠ مللي جرام (مللي لتر ، والأفضل ٢٥ إلى حوالي ٨٥ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل بين ٣٠ إلى حوالي ٨٠ مللي جرام) مللي لتر أو أي تركيب أو تركيب فرعي متوافق .

وعند تصنيع الجرعات الميالة للذوبان (مسحوق جاف يحتاج إلى إعادة التكوين والخفيف قبل تناول لدى الثدييات mammals) ، يفصل خلط الحمض الخال من البيبراسيللين مع كمية من الماء مزال التآين deionized ، وتتم المعادلة بواسطة ثنائي كربونات الصوديوم sodium bicarbonate أو أي عوامل أخرى مناسبة ، ليكون التركيز المفضل للمحلول بين ١٥٠ إلى ٥٠٠ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل ٢٠٠ إلى ٤٠٠ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل ٢٢٠ إلى ٣٥٠ مللي جرام / مللي لتر أو أي تركيب أو مجموعة من التركيبات الفرعية الأخرى . ويمكن تصنيع تركيبات أقل بشكل ناجح ، ولكن العيب هو زيادة مرات الإنتاج وارتفاع التكاليف.

وعند إعادة تكوين وتخفيف الشكل الميال للذوبان من أجل تناول ، يكون تركيز البيبراسيللين في المحلول المفضل بين ٨ إلى ٩٠ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل ٢٥ إلى حوالي ٨٥ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل ٣٠ إلى حوالي ٨٠ مللي جرام / مللي لتر أو أي تركيب أو تركيب فرعي من المجالات.

ويعد التازوباكتام صوديوم tazobactam sodium هو الشكل المفضل للتازوباكتام tazobactam في تركيبات الاختراع ، ويعد الحمض الحر من التازوباكتام مصدراً مفضلاً للتازوباكتام للاستخدام في تصنيع مركبات الاختراع الحالي . ويمكن تحويل الحمض الحر إلى ملح صوديوم sodium salt أثناء عملية تكوين التركيبات الدوائية للاختراع . ويكون التازوباكتام صوديوم tazobactam sodium ، شق من نواة البنسلين penicillin nucleus ، سلفون حمض بينيسيلينيك penicillanic acid واسمه الكيماوي هو (2S, 3S, 5R)-3-methyl-7-

oxo-3-(1H- 1, 2, 3-triazol-1-ylmethyl)-4- thia-1-azabicyclo-(3,2,0)heptane-2-carboxylate-
 $C_{10}H_{11}N_4$. وتكون الصيغة الكيميائية chemical formula للتازوباكتام صوديوم 4, 4-dioxide
 NaO_5S الوزن الجزيئي ٣٢٢٣ وعند تصنيع شكل الجرعة المجمد (الجاهز للاستخدام عند
الذوبان) ، يمكن إضافة حمض حر free acid من التازوباكتام إلى محلول البييراسيللين
piperacillin لخلق تركيز من التازوباكتام صوديوم sodium tazobactam بين ٠,١ إلى حوالي ٥
٢٥ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل بين ١,٠ إلى حوالي ٢٢ مللي جرام / مللي لتر ،
والأفضل بين ٣ إلى حوالي ٢٠ مللي جرام / مللي لتر ، أو أي تركيب من المجالات الفرعية.
وعند عمل أشكال الجرعات الميالة للذوبان (مسحوق جاف يحتاج لإعادة التكوين
والتخفيف قبل إعطائه للثدييات) ، ويمكن إضافة حمض التازوباكتام الحر إلى محلول البييراسيللين
لخلق تركيز من التازوباكتام صوديوم sodium tazobactam بين ٢ إلى حوالي ٩٠ مللي جرام /
١٠ مللي لتر ، أو أي مجال مناسب.

وعند إعادة تكوين التركيب الدوائي الميال للذوبان وتخفيفه من أجل تناول ، يكون
تركيز التازوباكتام في المحلول بين ٠,١ إلى حوالي ٢٥ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل ١,٠
إلى حوالي ٢٢ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل بين حوالي ٣ إلى ٢٠ ملليجرام/ مللي لتر ،
أو أي مجال آخر مناسب. ١٥

ويكون التركيز الكلي للبييراسيللين صوديوم piperacillin sodium ، التازوباكتام صوديوم
sodium tazobactam ، السترات كفاصل ، وعامل حمض الأمينوكربوكسيليك الخلاب في
المحلول عندما يكون شكل الجرعة جاهزاً للاستخدام لدى المريض بين ٩ إلى حوالي ١٢٥ مللي
جرام / مللي لتر . والأفضل أن يكون التركيز الكلي ما بين ١٤ إلى ١١ مللي جرام / مللي لتر ،
والأفضل بين حوالي ٢٠ إلى حوالي ١٠٥ مللي جرام / مللي لتر، أو أي مجال آخر مناسب. ٢٠

وتسمح هذه الكميات لكمية مؤثرة من البييراسيللين piperacillin أو البييراسيللين /
تازوباكتام tazobactam لأن يشتق على شكل كميات جرعة تتراوح ما بين حوالي ٥٠ إلى
حوالي ٢٥٠ مللي لتر . وتتراوح قيمة الرقم الهيدروجيني pH المناسبة ما بين حوالي ٦ إلى
حوالي ٧,٥ . وعقب ذلك يمكن ضبط الرقم الهيدروجيني pH الخاص بمحلول البييراسيللين أو

البيراسيللين / تازوباكتام في المستوى المفضل الذي يتراوح ما بين حوالي ٦,١ إلى حوالي ٦,٩ ، والأفضل خلال مستوى يتراوح ما بين حوالي ٦,٣ إلى حوالي ٦,٧ . ومن خلال الشكل المفضل للاختراع يبلغ الرقم الهيدروجيني pH المفضل للمحلول ٥ و ٦ . ويمكن استخدام حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid أو أي حمض آخر للقيام بخفض الرقم الهيدروجيني pH لضبطه عند المستوى المطلوب ، وكذلك يمكن استخدام بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate في الضبط أو أي قاعدة أخرى مناسبة وذلك للقيام برفع قيمة الرقم الهيدروجيني pH لضبطه عند المستوى المطلوب ولكي يتم الحفاظ على الرقم الهيدروجيني pH ضمن المستوى المفضل، وذلك في التركيبات الصيدلانية pharmaceutical المجمدة والذائبة والمجفدة معادة التكوين فإن المحلول يجب أن ينظم باستخدام سترات citrate أو أي من المنظمات الأخرى . وتعد السترات من أفضل المنظمات نظراً لاستطاعتها أن تحافظ على مستوى الرقم الهيدروجيني pH الخاص بالمحلول دون انحلال يذكر العقار . وعند استخدام هذه المنظمات من أمثال الفوسفات phosphate فإن الرقم الهيدروجيني pH لا يمكن الحفاظ عليه في حالة التجمد (أنظر تأثير التجمد على الرقم الهيدروجيني pH وتركيب محاليل الصوديوم sodium والبوتاسيوم potassium والفوسفات phosphate):

“The reciprocal system $\text{JH}_2\text{PO}_4\text{- Na}_2\text{ HPO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ ” L.van den Berg and D. Rose, Arch. Biochem. Biophys. , 81, p. 319 (1959)).

ويفضل إضافة المنظم للتحكم في الرقم الهيدروجيني pH لزيادة الثبات . ويفضل أن يتم استخدام كمية مناسبة من سترات الصوديوم sodium citrate لضبط وتنظيم الصياغة ، ويتم ضبط الرقم الهيدروجيني pH للحصول على أقصى درجة ثبات دون حث أو انحلال العقار بشكل ملحوظ ، أو إحداث ألم للمريض عقب تعاطيه.

ويفضل استخدام سترات الصوديوم ثنائي الهيدرات sodium citrate dihydrate كمنظم من خلال الاختراع الراهن . ويفضل أن تتراوح كمية سترات الصوديوم ثنائي الهيدرات sodium citrate dihydrate ما بين حوالي ٠,٢٥ إلى حوالي ٥ مللي جرام / مللي لتر والأفضل في مستوى يتراوح ما بين حوالي ٠,٦ إلى حوالي ٥ مللي جرام / مللي لتر، والأفضل على

الإطلاق خلال مستوى يتراوح ما بين حوالي ١,٠ إلى حوالي ٤,٠ مللي جرام / مللي لتر أو أي مستوى من المستويات المناسبة . ويتم تحديد المستويات الخاصة بالمادة المخففة أو معادة التكوين أو الذوابة التي يتم تعاطيها.

ووفقاً للمذكور من خلال هذا السياق فإن السترات قد تعني حمض ستريك citric acid أو أملاح منه ، ويفضل سترات الصوديوم sodium citrate . وتكون سترات الصوديوم sodium citrate متاحة على شكل سترات ثلاثي الصوديوم اللامائي trisodium citrate dihydrate ، سترات ثلاثي الصوديوم ثنائي الهيدرات trisodium citrate dihydrate ، سترات ثلاثي الصوديوم خماسي الهيدرات trisodium citrate pentahydrate . ويعرف سترات الصوديوم ثنائي الهيدرات sodium citrate dihydrate أيضاً باسم سترات ثلاثي صوديوم ثنائي الهيدرات sodium citrate dihydrate وهو المفضل عند الاستخدام . ومن أفضل الأشكال سترات ثلاثي صوديوم ثنائي الهيدرات trisodium citrate dihydrate .

يمكن إضافة مخففات مقبولة فسيولوجياً physiologically وذلك بصورة اختيارية لإضفاء خصائص على الكعكة الخاصة بالنواتج المجففة . وتتضمن المخففات المقبولة دون تحديد السكريات ، الأملاح الغير عضوية والأحماض الأمينية . ومن أمثلة السكريات المقبولة أي من الديكستروز dextrose ، المانيتول mannitol ، اللاكتوز lactose ، والسكروروز sucrose وما شابه ذلك . ومن أمثلة الأملاح كلوريد صوديوم sodium chloride ، فوسفات صوديوم sodium phosphate ، وكذلك كلوريد كالسيوم calcium chloride وما شابه ذلك . وتتضمن أمثلة الأحماض الأمينية amino acids المقبولة أرجينين arginine ، تيروسين tyrosine ، ليوسين leucine وما شابه ذلك.

اختيارياً يفضل أن يتم إضافة الديكستروز dextrose إلى المحلول عقب ذوبان التركيب الصيدلي أو التركيب الصيدلي المجفد معاد التركيب وذلك لاستخلاص محلول فسيولوجي physiologically isomotic مساوي التوتر (300 mOsmol/Kg) . ويمكن استخدام ديكستروز مائي أو لامائي من خلال الاختراع الراهن . ويكون تركيز الديكستروز المائي ما بين حوالي ٥ إلى حوالي ٣٠ مللي جرام / مللي لتر ، والأفضل أن يتراوح ما بين حوالي ٢٢ مللي جرام / مللي

لتر أو أي اتحاد من هذه المستويات . وعقب إتمام الصياغة والخلط، فإن البيبراسيللين سابق الخلط أو محلول بيبراسيللين piperacillin / تازوباكتام tazobactam سوف يحتوي على حمض أمينوكربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating ويوضع في أوعية ذات جرعة مناسبة . وتتضمن الأوعية المناسبة تلك المتاحة تجارياً لدى Baxter تحت اسم GALAXY . وعقب ذلك يتم تخزين الأوعية في مجمدات عند - ٢٠ م ، أو أقل . ٥

وتتضمن التركيبات الصيدلانية pharmaceutical الخاصة بالاختراع المستويات التالية:

بيبراسيللين piperacillin في مستوى يتراوح ما بين حوالي ٨ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ٥٠٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ والأفضل حوالي ١٢ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ٣٠٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ تازوباكتام في مستوى يتراوح ما بين حوالي ٠,١ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ١٢٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ والأفضل ما بين حوالي ١ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ٧٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ ١٠

سترات citrate في مستوى يتراوح ما بين حوالي ٠,٢٥ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ٢٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ والأفضل حوالي ١ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ١٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ عامل أمينو حمض كربوكسيليك خلابي في مستوى يتراوح ما بين حوالي ٠,٠٠٢ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ١٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ والأفضل من ذلك حوالي ٠,٠٠٣ إلى حوالي ١ مللي جرام / مللي لتر ؛ ويضاف اختياريًا إلى التركيبات الصيدلانية الخاصة بالاختراع ديكستروز dextrose عند مستوى يتراوح ما بين حوالي ٥ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ١٠٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ ١٥

يضاف اختياريًا إلى التركيبات الصيدلانية الخاصة بهذا الاختراع أمينو جليكوزيدات عند مستوى يتراوح ما بين حوالي ٠,١ مللي جرام / مللي لتر إلى حوالي ٧٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ ومن الأمثلة الغير محددة على تركيب صيدلي تابع للاختراع ، ويفضل في حالة التركيب المجمد ، أن يحتوي على (أ) بيبراسيللين أو ملح مقبول منه صيدلياً بكمية حوالي ٤ جرام يتم حسابها على بيبراسيللين حمض حر ، (ب) تازوباكتام أو ملح مقبول منه صيدلياً بكمية حوالي ٠,٥ جرام محسوبة على تازوباكتام حمض حر tazobactam ٢٠

free acid ، (ج) حوالي ١ مللي جرام من EDTA أو ملح مقبول منها صيدلياً من EDTA و (د) حوالي ١٠٠ مللي لتر من الماء للحقن . وقد يحتوي التركيب على مكونات أخرى اختيارية تبلغ حوالي ٠,٢ جرام سترات citrate على هيئة محلول منظم ، حوالي ٢ جرام من الديكستروز dextrose ، حوالي ٥٠٠ مللي جرام أميكاسين amikacin ، وحوالي ١٦٠ مللي جرام من توبراميسين tobramycin . ويفضل أن يتضمن التركيب (أ) بييراسيلين صوديوم piperacillin sodium مكافئ لحوالي ٤ جرام بييراسيلين حمض حر ، (ب) تازوباكتام صوديوم tazobactam sodium مكافئ إلى حوالي ٠,٥ جرام من تازوباكتام حمض حر و(ج) ١ مللي جرام من ملح صوديوم EDTA وقد يتضمن حوالي ٠,٢ جرام من سترات الصوديوم sodium citrate على شكل محلول منظم.

اختيارياً ، يمكن أن يضاف حمض أمينوكربوكسيليك خلابي قبل التجميد أو عقب الذوبان . إضافة إلى ذلك يمكن إضافة أمينوجليكوزيد aminoglycoside قبل التجمد أو عقب الذوبان ، وخصوصاً ، للاستخدام في المستشفيات.

وقبل استخدام الحاويات المجمدة فإنه يتوجب إذابتها بطريقة مناسبة . وتظل الصياغات صالحة في درجة حرارة الغرفة لمدة يوم واحد عقب إخراجها من المجمد (الفریزر) . ومن الممكن أن يتم إعادة تجميد الحاويات مرة أخرى عند 5°C ($+3^{\circ}\text{C}$) لمدة تزيد عن ١٤ يوم .

يضاف اختيارياً أمينوجليكوزيدات إلى كل من الصياغات المجفدة ومعادة التركيب والمتجمدة وتذاب عند تعاطي المرضى لها وتحتوي هذه الصياغات على أميكاسين amikacin وتوبراميسين tobramycin بمستوى يتراوح ما بين ٠,١ إلى ٧٥ مللي جرام / مللي لتر ، ويفضل عند مستوى يتراوح ما بين ٠,١ إلى حوالي ١٥ مللي جرام / مللي لتر وأفضل من ذلك ما بين حوالي ١ إلى حوالي ١٠ مللي جرام / مللي لتر.

وهناك أمثلة توضيحية أخرى غير محددة على صياغات الاختراع الراهن وفقاً لما ورد من خلال جدول (١) التالي . وهناك عديد من الأمثلة الأخرى التي يمكن تفهمها على ضوء الأساسيات والدراسات التي سيتم عرضها من خلال هذا السياق . مثال ذلك، فإن الرقم

الهيدروجيني pH للمحلول قد يختلف وقد يضاف اختياريًا ديكستروز dextrose وقد يختلف التركيز قليلاً وتظل الصياغة متساوية التناضح (الإسموزية isosmotic) وكذلك قد يتغير تركيز محلول السترات citrate المنظم مع الحفاظ على سعة كافية لمحلول التنظيم دون إحداث ألم للمرضى المتعاطين لها . ويتضح للمتخصصين في هذا المجال أن ترتيب إضافة المكونات المختلفة للتركيب الصيدلي التابع للاختراع يمكن أن يختلف. إضافة إلى ذلك فإن الأمثلة الواردة من خلال هذا السياق تقوم بشرح الاختراع وتوضيحه دون تحديد لطريقة عملية معينة يتم استخدام الاختراع من خلالها فقط.

والمقصود من المصطلح " تركيب (تركيبات) مجفدة" تركيب صلب مجفف بالتجميد من مادة تم تحضيرها من خلال عملية تابعة لهذا الاختراع تحتوي على المكونات الأساسية التالية: (١) بيبيراسيللين piperacillin ؛ (٢) تازوباكتام tazobactam ؛ وكذلك (٣) سترات إضافة إلى ذلك (٤) حمض أمينوكربوكسيليك خلاب بما في ذلك ضبط الرقم الهيدروجيني pH واختياريًا إضافة أمينوجليكوزيد aminoglycoside .

اختياريًا ، إضافة أمينوجليكوزيدات ، بما في ذلك أميكاسين amikacin إلى التركيب المجفف وذلك بمستوى مفضل يتراوح ما بين حوالي ١ إلى ١٠٠ مللي جرام / مللي لتر والأفضل من ذلك عند مستوى يتراوح ما بين حوالي ٥ إلى حوالي ٧٥ مللي جرام / مللي لتر .

وفقاً للمعروف للمتخصصين من خلال هذا المجال أن التجفيد يمثل عملية تجفيف ينحل خلالها الماء من الناتج عقب تجمده ، ويمكن اختياريًا استخدام التفريغ . ولقد ورد تعريف التجفيد أو التجفيف بالتجميد من خلال Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, 18th Edition, A.R. Gennaro, Editor, 1990, Mack Publishing Company.

كذلك يعرف المتخصصون في هذا المجال الكثير من التقنيات الأخرى بخلاف التجفيد والتي يمكن استخدامها وهناك أمثلة غير محددة على تقنيات أخرى بخلاف التجفيد والتي يمكن استخدامها أيضاً . ومن أمثلة التقنيات الغير محددة لعمل التركيب ما يلي: تعبئة مسحوق معقم يحتوي على المكونات ، كل على حدى أو على شكل مزيج تام . وهناك تقنيات غير محدد

تستخدم في تحضير المسحوق قبل القيام بتعبئته وتتضمن: التجفيف بالرش، تجفيف الصينية ، تجفيد شحنات ، عملية تجسيم تتضمن الطحن و / أو الغربلة screening والترسيب precipitation . طريقة لعمل تركيبات مجفدة تابعة للاختراع: تمثل التركيبات المجفدة الخاصة بالاختراع الراهن مستحضرات يتم تحضيرها بواسطة التجفيف بالتجميد لمحلول يحتوي على zosyn® . ويتم تجميد المحلول المحتوي على جميع المكونات، التي تتضمن ، بيبراسيللين ٥ piperacillin ، تازوباكتام tazobactam وكذلك سترات citrate وقد يحتوي إضافة إلى ذلك على حمض أمينو كربوكسيليك خلابي واختيارياً أمينوجليكوزيد aminoglycoside عند قم هيدروجيني pH مناسب ويمكن اختيارياً أن تخضع هذه المكونات لعملية معالجة حرارية لتحسين خصائص الكعكة ، ثم يلي ذلك تجفيفها تحت تفريغ عالي لتصعيد الماء . وتتضمن المستحضرات المجفدة تلك المستحضرات المجفدة التي يمكن تعاطيها عن طريق الحقن في الدم وفقاً لما سبق ذكره. ويمكن إنتاج مستحضرات مجفدة بواسطة طرق مناسبة تتضمن تجفيد الصينية ، وطرق تجفيد العبوات . وتفضل طريقة تجفيد الحاويات لتحضير وحدات متعددة الجرعات تابعة للاختراع وفقاً لما سبق ذكره . ويمكن تحضير شكل المسحوق مباشرة باستخدام تقنيات أخرى مثل التجفيف بالرش، أو التجفيف بخلط مساحيق جافة لأملاح مناسبة لمكونات منفردة أو متحدة. ١٥

للحصول على محلول يتكون من تركيبات صيدلانية pharmaceutical تابعة للاختراع بواسطة عملية خاصة بالاختراع الراهن ، حيث يذاب حمض ستريك ثنائي الهيدرات في كمية مناسبة من مذيب ثم يلي ذلك الخلط والتقليب . ثم عقب ذلك تم إضافة حمض بيبراسيللين وحمض تازوباكتام ويستمر التقليب . ويلي ذلك معادلة المحلول ، باستخدام كمية كافية من بيكربونات الصوديوم ، وبذلك يصل الرقم الهيدروجيني pH إلى حوالي ٦,٥ ثم يضاف EDTA (وبخاصة ملح ثنائي الصوديوم disodium salt الخاص بها) إلى المحلول المائي ويلي ذلك الإضافة الاختيارية لمركب أمينوجليكوزيد . ويفضل أن يمثل المذيب أي من المذيبات المائية المناسبة مثل الماء ، الماء المنقي ، ماء الحقن ، محلول ديكستروز dextrose ٥٪ أو محلول كلوريد صوديوم sodium chloride مساوي التناضح (الإسموزية). ٢٥

وعند الطلب ، يمكن معالجة المحلول الخاص بعملية التشغيل قبل تجفيفه وذلك بإخضاعه لعملية ترشيح . وتتضمن عملية الترشيح ، مثال ذلك ، في حالة المستحضرات المستخدمة في الحقن ، الترشيح المعقم و / أو الترشيح فائق الدقة للمحلول قبل التجفيد لنزع الكائنات الدقيقة أو أي مواد ملوثة أخرى من محلول التشغيل قبل تجفيفه.

٥ وعند الحاجة ، يمكن إخضاع محلول التشغيل قبل تجفيفه لعملية توزيع تتضمن ، على سبيل المثال في حالة المجففات التي يتم تعبئتها في عبوات ، توزيع حجم مناسب من محلول التشغيل قبل تجفيفه داخل عبوات (قوارير) مع عمل حساب لتركيز بييراسيلين صوديوم piperacillin sodium / تازوباكتام صوديوم tazobactam sodium ، سترات citrate ، حمض أمينوكربوكسيليك خلابي واختيارياً أمينوجليكوزيد aminoglycoside وذلك لكي تحتوي هذه الحاويات على الكمية المطلوبة من بييراسيلين صوديوم / تازوباكتام صوديوم . ويتم القيام بعملية تجفيد كالاتي:

يفضل أن يتم تحضير التركيب المجفد باستخدام عملية تجفيف بالتجميد محكمة . ويتم أولاً تجميد محلول التشغيل، ثم إخضاعه لضغط منخفض (a.k.a. Vacuum) وذلك لتيسير التصاعد ، ويسخن بلطف للوصول إلى الحد الأمثل لمعدل تجفيف ، النواتج .

١٥ وهناك عملية لتحضير تركيب مجفد تتكون من الخطوات التالية:-

(أ) إذابة مكونات التركيب المجفد المحتوى على : سترات صوديوم ثنائي الهيدرات Sodium Citrate Dihydrate ، EDTA أو أي حمض أمينوكربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating ، حمض بييراسيلين Piperacillin Acid ، حمض تازوباكتام Tazobactam Acid وكذلك أمينوجلوكونيد aminoglycoside في مذيب مائي aqueous solvent ؛ ثم يلي ذلك ضبط الرقم الهيدروجيني pH إلى حوالي ٦,٥ ؛

٢٠ (ب) تبريد محلول التشغيل الخاص بالخطوة (أ) إلى درجة حرارة تقل عن - ٣٥ م°؛

(ج) تفريغ المجفد إلى ضغط حوالي ٣٠٠ ميكرو متر من الزئبق (٤٠ باسكال) أو أقل؛

(د) تسخين الناتج في مجفد على رف حتى + ٥ م°؛ الجوي لفترة كافية للتخلص من الماء من

المذيب المائي aqueous solvent للحصول على ناتج صلب مجفد؛

(و) التجفيف عند حوالي + ٤٥ م .

ويفضل أن يتم القيام بالخطوة (أ) عن طريق الإذابة في مذيب مائي . والأكثر من ذلك أن يتم القيام بالخطوة (ب) خلال فترة زمنية تبلغ ٤ ساعات ، بالخطوة (هـ) خلال فترة زمنية مقدارها ٣٥ دقيقة أما الخطوة (و) فيتم القيام بها في ضغط يقل عن الضغط الجوي بما يصل إلى (٣٠٠ مللي تور millitor) (٤٠ باسكال pascals) وتستمر هذه الظروف لمدة ١٠ ساعات عقب الوصول إلى درجة حرارة مقدارها ٤٥ م .

وتقوم عملية التجفيد بإزالة أغلب الماء الموجود في الأصل ، ولكن تركب الناتج النهائي المجفد قد يحتوي على بعض الماء الحر . وقد يتراوح المحتوى المائي ما بين حوالي صفر٪ إلى ٢٪ في المائة وزناً . والأكثر دقة فإن المحتوى المائي قد يتراوح ما بين صفر٪ إلى ١٪ . الجرعة المركزة وتركيبات وحدة الجرعة الخاصة بالاختراع:

يمثل الشكل العام للجرعة المركز التركيب الصيدلي الخاص بالاختراع في وعاء مغلق يحتوي على كمية من التركيب الصيدلي المجفد التابع للاختراع لكي يستخدم خلال فترات علاجية قياسية مثال ذلك خلال ٧ أيام . ويتم تحضير الشكل العام للجرعة المركزة عن طريق وضع التركيب المجفد في وعاء (مثال ذلك زجاجات من البلاستيك أو الزجاج ، قوارير ، أمبولات) بكمية كافية لمعالجة أحد الثدييات mammals خلال فترة تتراوح ما بين ١٢ ساعة إلى أسبوع واحد ، ويفضل ما بين ١٢ ساعة إلى ٢٤ ساعة . ويفضل أن يحتوي الوعاء على جزء فارغ له حجم كافي للسماح بالآتي (١) إضافة المذيب المائي إلى جانب (٢) فراغ إضافي يسمح بالتقليب وبذلك يذوب التركيب المجفد تماماً في المذيب المائي المستخدم لعمل محلول . ويزود الوعاء بقمة قابلة للاختراق ، مثال ذلك، من المطاط، وبذلك يمكن إدخال المذيب المائي عن طريق اختراق هذا الغطاء المطاطي باستخدام إبرة المحقن وعقب ذلك يمكن إخراج المحلول المركز من الحاوية باستخدام نفس الطريقة.

ومن أمثلة الأشكال التي توضع فيها الجرعة المركزة أن يتم حفظ هذه الجرعة المركزة في قوارير من الزجاج لها سعة حوالي ٢٥٠ إلى حوالي ١٠٠٠ مللي لتر يحتوي على حوالي ٢٥٠٠٠ إلى حوالي ٤٠٥٠٠ مللي جرام من التركيب الصيدلي المجفد التابع للاختراع.

من الأمثلة النوعية الغير محددة على الأشكال التي يمكن استخدامها ، قارورة من الزجاج سعة ٥٠ مللي لتر عليها غطاء من المطاط وفي داخلها يتم وضع تركيب صيدلي مجفف يحتوي على حوالي ٤٠٠٠ مللي جرام من بيبراسيللين الصوديوم piperacillin sodium ، حوالي ٢٠٠ مللي جرام من حمض ستريك ثنائي الهيدرات ، حوالي ٥٠٠ مللي جرام من تازوباكتام الصوديوم tazobactam sodium وحوالي ١ مللي جرام من EDTA (وخصوصاً ملح الصوديوم) ، ويحتوي الفراغ الذي يعلو التركيب الصلب على غرفة متسعة لإضافة مذيب أو مخفف مثل الماء المعقم للحقن إلى جانب حجرة أخرى لتقليب المحتويات بأكملها.

هناك أمثلة نوعية غير محددة على الأشكال التي يمكن استخدامها ، ويمثلها زجاجة سعة ١٠٠ مللي لتر من الزجاج مزودة بغطاء مطاط وبداخلها تركيب صيدلي مجفف يحتوي على حوالي ٤٠,٥ جرام من بيبراسيللين صوديوم ، حوالي ١,٨ جرام من حمض ستريك ثنائي الهيدرات ، حوالي ٤,٥ جرام من تازوباكتام الصوديوم وحوالي ٩ مللي جرام من EDTA (وخصوصاً ملح الصوديوم منها) . ويحتوي الفراغ الواقع فوق التركيب على غرفة واسعة لإضافة المذيب أو المخفف

وهناك أمثلة نوعية غير محددة إضافية على أشكال أخرى يمكن استخدامها، ويمثلها زجاجة مدرجة بقياس مزودة بسدادة من المطاط وتحتوي على تركيب صيدلي مجفف يحتوي على حوالي ٢٠٠٠ مللي جرام من بيبراسيللين الصوديوم ، حوالي ١٠٠ مللي جرام من حمض الخليك ثنائي الهيدرات ، حوالي ٢٥٠ مللي جرام من تازوباكتام الصوديوم tazobactam sodium وحوالي ٠,٥ مللي جرام من EDTA (وخصوصاً ملح الصوديوم منها) ويحتوي الفراغ الواقع فوق التركيب الصلب على غرفة واسعة لإضافة مذيب أو مجفف مثل الماء المعقم المستخدم في الحقن إلى جانب غرفة لتقليب جميع المحتويات.

يتم إضافة مذيب مائي aqueous solvent داخل الشكل المحتوي على جرعة مركزة وبذلك ينتج مركز سائل يستخدم في عمل وحدة جرعات لصياغات صيدلية pharmaceutical

سائلة عن طريق إخراج أجزاء منها أو إخراج المحتويات بأكملها لتخفيفها بمجرد إخراجها في القطاع التالي.

وحدة الجرعة الخاصة بالاختراع:

يتم نقل التركيب المجفد للمحلول المركز المتكون داخل وعاء مركز الجرعة إلى وعاء الحقن في الوريد الذي يحتوي على مذيب مائي مناسب . ومن المذيبات المفيدة المحاليل القياسية المستخدمة في الحقن وفقاً لما سبق ذكره (مثال ذلك ، محلول ديكستروز dextrose ٥٪ أو ماء معقم إلخ) . ومن ضمن وحدات الجرعة المستخدمة للحقن في الدم تلك الأوعية الزجاجية أو البلاستيكية التي لها وسيلة للدخول وأخرى للخروج ولها ساعات قياسية (مثال ذلك ٥٠ مللي لتر ، ١٠٠ مللي لتر ، ١٥٠ مللي لتر) ، ويضاف المحلول المركز الخاص بالصياغة الصيدلانية المجفدة إلى كيس وحدة الجرعة الخاصة بالحقن في الدم وذلك بكمية لتحقيق تركيز يتراوح ما بين حوالي ٨ إلى حوالي ٩٠ مللي جرام من zosyn® لكل مللي لتر ويفضل ما بين حوالي ٢٠ إلى حوالي ٨٠ مللي جرام لكل مللي لتر .

وبدون انتقاص من موضوع ومنظور الاختراع الراهن ، فإنه من الممكن إضافة أي من العوامل الإضافية المقبولة صيدلياً إلى المستحضرات المجفدة الخاصة بالاختراع الراهن.

طرق تجريبية

الطرق:

يتم تحضير عينات وفقاً للتركيبات المذكورة من خلال الجدول (١) . يتم إذابة ٤,٥ جرام zosyn® الموجود على شكل كيس مجمد أو معاد التركيب ، بشكل مناسب: ويحتوي الكيس المتجمد عقب إذابته على المكونات التالية: بيبراسيلين صوديوم piperacillin sodium حوالي ٤٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ تازوباكتام صوديوم حوالي ٥ مللي جرام / مللي لتر ؛ ديكستروز dextrose مائي ، USP حوالي ٢٠ مللي جرام / مللي لتر ؛ سترات صوديوم ثنائي هيدرات حوالي ٢ مللي جرام / مللي لتر ؛ تم إذابة أكياس مجمدة فوق المنضدة في المعمل.

بالنسبة إلى العينات المحتوية على EDTA ، يتم إضافة ١ مللي لتر من محلول مائي ١ مللي جرام / مللي لتر من ثنائي صوديوم ثنائي هيدرات EDTA إلى محلول ديكستروز ٥٪ للحقن ، USP . ويتم خلط المائع مع قلبه برفق لمدة حوالي دقيقة ، ثم تترك جانبا لمدة دقيقتين قبل إعادة التركيب مرة أخرى.

٥ يتم تحضير محاليل تحتوي على zosyn® ، بخلاف الأكياس المجمدة ، وذلك بإعادة تركيب الكعكة المجمدة مع ٢٠ مللي لتر من الديكستروز ٥٪ (ماء) ، نقل المحلول الناتج إلى داخل أكياس- IV خلال مرشح حقن ٠,٢ ميكرومتر، ثم يلي ذلك غمر الحاوية بجزء آخر مقداره ٢٠ مللي لتر من الديكستروز ٥٪ (ماء) . ويستخلص سائل الغمر rinse liquid أيضاً ثم يضاف إلى كيس IV خلال مرشح محقن ٠,٢ ميكروجرام . ويتم خلط المائع الموجود في الكيس مع قلبه بلطف عدة مرات لمدة حوالي ٣٠ ثانية.

١٠

- يتم كتابة البيانات الخاصة بكل من النوعية وزمن إعادة التركيب على الأكياس.
- عند إضافة الأمينوجليكوزيدات aminoglycosides فإنها تضاف في الحال. ويتم خلط المائع الموجود في الكيس مع قلبه برفق عدة مرات لمدة حوالي ٣٠ ثانية.
- يتم سحب ٥٠ مللي لتر باستخدام محقن سعة ٦٠ مللي لتر مزود بإبرة ٢١- جوج gauge .

١٥

- يتم غمر عبوة نظيفة خالية من الجسيمات في الماء المخصص للحقن ، ثم يلي ذلك تعبئتها بحوالي ٤٥ مللي لتر من العينة. ويتم القيام باختبار HIAC في الحال.
- تستخدم عبوة كعينة ذات قياس مناسب لخلط عينة مقدارها ٣ مللي لتر للقيام باختبار HPLC . يبدأ اختبار HPLC خلال ساعة من تحضير العينة (جدول ١) ويتم تخزين المتبقي من خليط عينات zosyn® (حوالي ٥٠ مللي لتر) في خزانة مغلقة في المعمل، في درجة حرارة الغرفة وتختبر مرة أخرى عقب مرور ٢٤ ساعة (جدول ١) . يتم القيام باختبار احتجاب الضوء باستخدام HIAC-3000 . وتعتمد طريقة الاختبار على استخدام USP788 للقيام بالتحليل (أنظر جدول ١) ويتم رصد البيانات على أساس جسيم الناتج لكل مللي لتر . وتحسب نتائج الجسيم بعد أخذ المتوسط الحسابي للقراءات الأولى والثانية والثالثة . ويعاد عمل عينة من نفس العينة

ويُلي ذلك تحليلها عقب ٢٤ ساعة من الاختبار الأول . ولقد تم رصد ملخص بيانات HIAC من خلال الجدول (١).

يتم القيام بتحليل الكفاءة باستخدام تقنية الكروماتوجراف السائل عالي الضغط (HPLC) . ويمكن الحصول على طريقة لتحديد قوة البييراسيلين piperacillin من USP-26 (2003) pages 1483-1485 ويتم القيام بتحليل HLPC أولاً ثم عقب ٢٤ ساعة على كل عينة متولدة . ولقد تم رصد ملخص لبيانات HPLC من خلال الجدول (١).

المواد :

- ١- ٤,٥ zosyn® جرام عبوات مجفدة ، كمية تجريبية ، متاح تجارياً لدى الخدمات التقنية ،
Kederle Piperacillin, carolina, PR .
- ١٠ ٢- ٤,٥ zosyn® مع سترات citrate ، ٤,٥ جرام عبوات مجفدة ، كمية تجريبية ، متاح تجارياً
لدى الخدمات التقنية ، Kederle Piperacillin, carolina, PR .
- ٣- zosyn® أكياس IV مجمدة (تحتوي على سترات) ، Baxter .
- ٤- حقن كبريتات أميكاسين Amikacin Sulfate injection ، USP ، ٥٠٠ مللي جرام / ٢
مللي لتر (معامل بيدفور Bedford) (إجمالي ٥٠٠ مللي جرام تستخدم لكل كيس).
- ١٥ ٥- حقن كبريتات توبراميسين Amikacin Sulfate injection ، USP ، ٨٠ مللي جرام / ٢
مللي لتر (Apothecon) (إجمالي ١٦٠ مللي جرام لكل كيس).
- ٦- حقن ديكستروز dextrose ٥% ، USP (B. BRAUN) وتحتوي الحاوية المجفدة على:
صوديوم بييراسيلين piperacillin sodium حوالي ٤٠٠٠ ملليجرام ؛ و تازوبكتام صوديوم
tazobactam sodium حوالي ٥٠٠ ملليجرام. تم تقسيم جدول ١ إلى قطاعات مختلفة (جدول
٢٠ فرعي IA ، جدول فرعي IB وهكذا). تمثل النتائج الموضحة في الجدول الفرعي نفسه التجارب
التي تم القيام بها في نفس الوقت باستخدام نفس المحلول المحتوى على zosyn® .

تحضير ٢٠٠ لتر (حوالي ١١٨٠٠ وحدة)

الصيغة :

| المكونات | ملي جرام / كيلو جرام | الحاوية (قارورة) |
|---|--------------------------------------|------------------|
| بييراسيلين Piperacillin | ٤٠٠ | ٤٧,٣٧٤ |
| أحادي الهيدرات Monohydrate | صفر | |
| تازوباكتام tazobactam | ٥٠٠ | ٥,٩٢٢ |
| سترات citrate | ٢٠٠ | ٢,٣٦٩ |
| EDTA, USP | ١ | ٠,٠١٢ |
| بيكربونات صوديوم Sodium Bicarbonate USP | كمية كافية، حتى رقم هيدروجيني pH ٦,٥ | |
| ماء للحقن USP | كمية كافية | ٢٠٠ لتر |

عملية لتحضير كمية من المحلول تتضمن الخطوات التالية:

تحضير محلول A

٥ (أ) يستخدم وعاء تشغيل من صلب مقاوم للصدأ حيث يتم وضع ١٥ لتر من الماء فيه يستخدم في الحقن USP .

(ب) يتم التقليب باستخدام خلاط من نوع دافع ثم يضاف المكونات التالية: سترات صوديوم sodium citrate ، ثنائي الهيدرات ؛ و EDTA ، USP ثنائي الصوديوم disodium salt ؛ ويستمر الخلط حتى يتم الحصول على محلول رائق (محلول A) .

تحضير المحلول B

١٠ (أ) يستخدم وعاء تشغيل من صلب مقاوم للصدأ (مجهز لاستقبال وخط ٢٠٠ لتر) حيث يضاف إليه ١٤٠ لتر من ماء الحقن مع التقليب باستخدام خلاط من النوع الدافع ثم تضاف المكونات التالية: بييراسيلين أحادي الهيدرات؛

تازوباكتام tazobactam ؛ و محلول A

(ب) ضبط الرقم الهيدروجيني pH حتى ٦,٥ باستخدام بيكربونات الصوديوم

؛ USP ، sodium bicarbonate

(ج) الإضافة الاختيارية لمركب أمينوجليكوزيد aminoglycoside ؛

(د) ضبط الحجم إلى ٢٠٠ لتر بإضافة المزيد من الماء للحقن، USP لتدعيم قوام المحلول.

عملية التجفيد: ٥

(أ) تمر كتلة المحلول خلال مرشح قياس ٠,٢ ميكرومتر؛

(ب) حوالي ١٦,٩ مللي لتر يتم تعبئتها في عبوة تجفيد مناسبة؛

(ج) يتم تزويد كل عبوة بسدادة تجفيد ملائمة ، يتم وضعها دون إحكام لتسهيل تسرب بخار

الماء؛

(د) يتم تحميل الحاويات على رف جهاز التجفيد ويبرد مبدئياً حتى ٥° م ؛ ١٠

(هـ) تتجمد الحاويات حتى درجة حرارة تقل عن - ٣٥° م ، وتظل على هذا الحال لمدة ٤

ساعات؛

(و) يتم تفريغ جهاز التجفيد عند ضغط لا يزيد عن ٣٠٠ ميكرومتر من الزئبق (ميكرومترات من

الزئبق) (٤٠ باسكال) ؛

(ز) رفع درجة حرارة الرف تدريجياً حتى ٥° م ؛ ١٥

(ح) يظل ثبات درجة حرارة الرف عند ٥° م لمدة ٣٠ ساعة؛

(ط) زيادة درجة حرارة الرف حتى ٤٥° م خلال فترة زمنية لمدة ١٨ ساعة؛

(ي) تظل درجة حرارة الرف ثابتة عند ٤٥° م لمدة ١٠ ساعات؛

(ك) خفض درجة حرارة الرف حتى ٣٠° م ، وتستمر ثابتة عند هذه الدرجة لمدة ساعة؛

(ل) يعاد ضغط هذه الغرفة ، ويتم إحكام إغلاق العبوات. ٢٠

جدول فرعي IC

| | | | | | | | | |
|---|-----|---|----|--------|-------|-------|------|--------|
| ٢ | ١٨٩ | ٣ | ١٠ | ٩٧,٢٩ | ٤٥,٥٤ | ٤٦,٨١ | ٠,٠١ | ٢ |
| ١ | ١١٧ | ١ | ١٣ | ٩٥,٢٣ | ٤٤,٨٨ | ٤٧,١٣ | ٠,٠١ | ٢ |
| ٠ | ٢٩ | ٠ | ٣٤ | ١٠١,٠٩ | ٣٩,٩٣ | ٣٩,٥٠ | ٠,٠١ | ٢ |
| ٢ | ٥٧ | ١ | ١٢ | ٩٣,١٠ | ٤٠,١٠ | ٤٣,٠٧ | ٠,٠١ | T(1.6) |
| ٦ | ١٥٩ | ١ | ٢٣ | ٩٦,٣٢ | ٤٢,٠٩ | ٤٣,٧٠ | ٠,٠١ | A(5.0) |

جدول ID

| | | | | | | | | |
|---|----|---|----|--------|-------|-------|------|--------|
| ٠ | ١٧ | ٠ | ٨ | ٩٨,٩١ | ٣٩,٠٥ | ٣٩,٤٨ | ٠,٠٨ | ٣ |
| ٠ | ٢٩ | ٠ | ٢ | ١٠٠,٦٧ | ٣٩,٢٩ | ٣٩,٠٣ | ٠,٠١ | ٣ |
| ٠ | ١٨ | ٠ | ٤ | ٩٨,٢٠ | ٣٩,٣٧ | ٤٠,٠٩ | ٠,٥٩ | ٣ |
| ٠ | ٧ | ٠ | ٦ | ٩٩,١٢ | ٣٩,٥٨ | ٣٩,٩٣ | ٠,٥٩ | ٣ |
| ١ | ٧٤ | ٠ | ١٥ | ٩٦,٧٨ | ٣٨,٥٢ | ٣٩,٨٠ | ٠,٥٩ | A(5.0) |
| ١ | ٢١ | ٠ | ١٠ | ٩٦,٦٧ | ٣٦,٩٠ | ٣٨,١٧ | ٠,٥٩ | A(5.0) |

جدول فرعي IE

| | | | | | | | | |
|---|-----|---|----|--------|-------|-------|------|--------|
| ٠ | ١٧ | ٠ | ٨ | ٩٨,٩١ | ٣٩,٠٥ | ٣٩,٤٨ | ٠,٠٨ | ٣ |
| ٠ | ٢٩ | ٠ | ٢ | ١٠٠,٦٧ | ٣٩,٢٩ | ٣٩,٠٣ | ٠,٠١ | ٣ |
| ٢ | ٤٤ | ٠ | ٦١ | ٩٥,١٢ | ٣٧,٨٢ | ٣٩,٧٦ | ٠,٠٨ | A(5.0) |
| ٣ | ٢٦٧ | ٣ | ٦١ | ١٠١,٠٩ | ٣٩,٩٣ | ٣٩,٥٠ | ٠,٠٨ | T(1.6) |

*** ٤,٥ Zosyn ، سترات citrate

Zosyn® أو محلول Zosyn® مجعد *** عينة غير تامة الخلط * (صوديوم ثنائي هيدرات EDTA)

Zosyn® -١

٢- سترات / Zosyn® مجعد

٢- سترات / Zosyn® مجعد معاد التكوين

t = توبراميسين tobramycin و A = أميكاسين amikacin

عناصر الحماية

- ١ - تركيب صيدلي pharmaceutical مفيد في علاج أو السيطرة على عدوى بكتيرية ١
- bacterial infections عن طريق تناول عن غير طريق الأمعاء ، حيث يتضمن التركيب مقادير مؤثرة من : ٢
- ٣
- (أ) بيبراسيللين piperacillin أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable .salt ٤
- ٥
- (ب) تازوباكتام tazobactam أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable salt ٦
- ٧ وعامل حمض امينو كربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating أو ملح منه مقبول صيدلياً. ٨
- ١ -٢ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١ ، يتضمن أيضاً عامل منظم مهياً لإبقاء الأس الهيدروجيني pH في حدود ٦ إلى ٧,٥. ٢
- ١ -٣ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٢ ، حيث العامل المنظم يكون مهياً للحفاظ على أس هيدروجيني pH ٦,٥ إلى حد كبير. ٢
- ١ -٤ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٢ ، حيث العامل المنظم هو سترات .citrate ٢
- ١ -٥ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١ ، يحتوي على بيبراسيللين صوديوم piperacillin sodium ، تازوباكتام صوديوم tazobactam sodium وملح صوديوم sodium salt من عامل حمض امينو كربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating. ٣

- ١ -٦ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٥ ، يتضمن أيضاً سترات صوديوم
٢ sodium citrate كعامل منظم.
- ١ -٧ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٦ ، حيث عامل
٢ حمض الامينو كربوكسيليك الخلابي aminocarboxylic acid chelating يكون مركب واحد على
٣ الأقل مختار من المجموعة المكونة من
٤ حمض ايثيلين ثنائي أمين رباعي خليك (EDTA) ethylenediaminetetraacetic acid؛
٥ حمض ثنائي ايثيلين ثلاثي أمين خماسي خليك (DTPA) diethylenetriaminepentaacetic acid؛
٦ حمض هيدروكسي ايثيلين ثنائي أمين ثلاثي خليك hydroxyethylenediaminetriacetic acid
٧ (HEDTA)؛
٨ حمض نترويلوثلاثي خليك (NTA) nitrilotriacetic acid؛
٩ حمض O,O'-مكرر (٢-امينو ايثيل) ايثيلين جليكول - رباعي خليك
١٠ (EGTA) O,O'-bis(2-aminoethyl)ethyleneglycol-N,N,N',N'-tetraacetic acid؛
١١ حمض ترانس-١، ٢-ثنائي امينو سيكلو هكسان - رباعي خليك trans-
١٢ (CyDTA) 1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetic acid؛ و
١٣ أملاح منها مقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable salt.
- ١ -٨ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٧ ، حيث عامل حمض الامينو
٢ كربوكسيليك الخلابي aminocarboxylic acid chelating يتم اختياره من حمض ايثيلين ثنائي
٣ أمين رباعي خليك (EDTA) ethylenediaminetetraacetic acid وأملاح منه مقبولة صيدلياً
٤ pharmaceutically acceptable salt.
- ١ -٩ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٨ ، يتضمن أيضاً
٢ امينو جليكوسيد aminoglycoside.

- ١-١٠ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٩ ، حيث الامينو جليكوسيد
٢ aminoglycoside يتم اختياره من اميلكاسين amikacin ، وتوبراميسين tobramycin .
- ١-١١ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ ، حيث يكون
٢ التركيب الصيدلي في صورة مسحوق يمكن إعادة تكوينه بإضافة مخفف إعادة تكوين ملائم
٣ قبل تناول عن غير طريق الأمعاء parenteral administration .
- ١-١٢ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ في صورة
٢ تركيب مجمد الذي يمكن تذويبه ، وحسب الرغبة مخفف بعامل مخفف ملائم قبل تناول عن
٣ غير طريق الأمعاء parenteral administration .
- ١-١٣ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ في صورة
٢ جاهزة للاستعمال للتناول عن غير طريق الأمعاء parenteral administration .
- ١-١٤ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٣ في صورة
٢ محلول .
- ١-١٥ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١٤ ، حيث يتراوح تركيز
٢ البيبراسيللين piperacillin ما بين ٨ ملجم/مل و ٥٠٠ ملجم/مل من المحلول .
- ١-١٦ تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١٤ أو ١٥ ، حيث يتراوح تركيز
٢ منظم السترات citrate ما بين ٠,٢٥ ملجم/مل و ٢٥ ملجم/مل من المحلول .

- ١-١٧- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١٤ إلى ١٦ ، حيث
٢ يتراوح تركيز التازوباكتام tazobactam ما بين ٠,١ ملجم/مل و ١٢٥ ملجم/مل من المحلول.
- ١-١٨- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٧ ، يتضمن أيضاً
٢ مقدار مؤثر من دكستروز dextrose لجعل التركيب متساوي الاسموزية فسيولوجياً
٣ .physiologically isosmotic.
- ١-١٩- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١٤ إلى ١٧ يتضمن أيضاً دكستروز
٢ dextrose في الحدود ما بين ٥ ملجم /مل و ١٠٠ ملجم/مل من المحلول.
- ١-٢٠- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١٤ إلى ١٩ يحتوي على
٢ اميكاسين amikacin في الحدود من ٠,١ ملجم/مل إلى ٧٥ ملجم/مل من محلول .
- ١-٢١- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١٤ إلى ٢٠ يحتوي على
٢ توبراميسين tobramycin في الحدود ما بين ٠,١ ملجم/مل إلى ٧٥ ملجم/مل.
- ١-٢٢- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١٤ إلى ٢١ ، حيث عامل
٢ حمض الامينو كربوكسيليك الخلابي aminocarboxylic acid chelating أو ملح منه مقبول صيدلياً
٣ pharmaceutically acceptable salt يتراوح ما بين ٠,٠٠٢ ملجم/مل و ١٠ ملجم/مل.
- ١-٢٣- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٢٢ ، حيث عامل حمض الامينو
٢ كربوكسيليك الخلابي aminocarboxylic acid chelating أو ملح منه مقبول صيدلياً
٣ pharmaceutically acceptable salt يتراوح ما بين ٠,٠٠٣ ملجم/مل و ١ ملجم/مل.

- ١ -٢٤- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ ، حيث يكون التركيب
٢ الصيدلي المذكور عبارة عن مركز جرعة في وعاء مغلق ، حيث الوعاء المذكور يتضمن حيز
٣ كاف لإدخال (إضافة) حجم من مذيب مائي كاف لتكوين محلول مركز من التركيب الصيدلي
٤ pharmaceutical المذكور .

- ١ -٢٥- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ ، حيث التركيب الصيدلي
٢ المذكور يكون موجود في سائل داخل كيس IV أو قارورة IV كجرعة موحدة لعلاج الالتهابات
٣ البكتيرية .

- ١ -٢٦- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ١ ، يحتوي على (أ) بيبراسيللين
٢ piperacillin أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable salt بمقدار ٤ جم على
٣ الأقل محسوب كحمض بيبراسيللين حر piperacillin free acid ، (ب) تازوباكتام tazobactam أو
٤ ملح منه مقبول صيدلياً بمقدار ٠,٥ على الأقل محسوب كحمض تازوباكتام حر
٥ tazobactam free acid ، (ج) ١ ملجم على الأقل (EDTA) أو ملح منه مقبول صيدلياً
٦ pharmaceutically acceptable salt من EDTA ، و (د) ١٠٠ مل على الأقل ماء للحقن water
٧ .for injection

- ١ -٢٧- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٢٦ ، يحتوي على (أ) بيبراسيللين
٢ صوديوم piperacillin sodium مكافئ لـ ٤ جم من حمض بيبراسيللين حر piperacillin
٣ free acid ، (ب) تازوباكتام صوديوم tazobactam sodium مكافئ لـ ٠,٥ جم من حمض
٤ تازوباكتام حر tazobactam free acid ، (ج) ١ ملجم على الأقل من ملح صوديوم sodium salt
٥ من EDTA ؛ و (د) ١٠٠ مل على الأقل ماء للحقن water for injection .

- ١ -٢٨- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لعنصر الحماية ٢٦ أو ٢٧ يتضمن أيضاً ٠,٢ جم
٢ على الأقل من ستيرات صوديوم sodium citrate كعامل منظم .

- ١ -٢٩- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ٢٦ إلى ٢٨ ، يتضمن
- ٢ أيضاً ٢ جم على الأقل من دكستروز dextrose.
- ١ -٣٠- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ٢٦ إلى ٢٩ ، يتضمن
- ٢ أيضاً ٥٠٠ ملجم على الأقل من اميكاسين amikacin.
- ١ -٣١- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ٢٦ إلى ٣٠ يتضمن أيضاً
- ٢ ١٦٠ ملجم على الأقل من توبراميسين tobramycin.
- ١ -٣٢- تركيب صيدلي pharmaceutical في صورة مسحوق يمكن إعادة تكوينه بإضافة مخفف
- ٢ إعادة تكوين ملائم لتكوين تركيب وفقاً لأي من عناصر الحماية ٢٦ إلى ٣١ قبل تناول عن
- ٣ غير طريق الأمعاء.
- ١ -٣٣- تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ٢٦ إلى ٣١ في صورة
- ٢ تركيب مجمد يمكن تذويبه حسب الرغبة مخفف بعامل مخفف ملائم قبل تناول عن غير
- ٣ طريق الأمعاء.
- ١ -٣٤- عملية لصنع تركيب صيدلي مفيد في علاج أو السيطرة على عدوى بكتيرية
- ٢ bacterial infections عن طريق تناول عن غير طريق الأمعاء ، حيث يكون التركيب
- ٣ الصيدلي pharmaceutical في صورة مسحوق يمكن إعادة تكوينه بإضافة مخفف ملائم قبل
- ٤ تناول عن غير طريق الأمعاء أو في صورة تركيب مجمد يمكن تذويبه حسب الرغبة أو
- ٥ مخفف بمخفف ملائم قبل تناول عن غير طريق الأمعاء ، حيث تتضمن العملية تجميد أو
- ٦ تجفيد محلول يحتوي على مقادير مؤثرة من (أ) بيبراسيلين piperacillin أو ملح منه مقبول
- ٧ صيدلياً pharmaceutically acceptable salt ، (ب) تازوباكتام tazobactam أو ملح منه مقبول

٨ صيدلياً ، وعامل حمض امينو كربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating أو ملح
٩ منه مقبول صيدلياً في مادة مائية ناقلة.

١ ٣٥- استعمال (أ) بييراسيللين piperacillin أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically
٢ acceptable salt ، (ب) تازوباكتم tazobactam أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically
٣ acceptable salt ، وعامل حمض امينو كربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating
٤ لصنع دواء لعلاج أو السيطرة على عدوى بكتيرية bacterial infections لدى كائن ثدي عن
٥ طريق التناول عن غير طريق الأمعاء بمقدار مؤثر علاجياً من الدواء للكائن الثدي المذكور
٦ .medicament to said mammal

١ ٣٦- استعمال (أ) بييراسيللين piperacillin أو ملح منه مقبول صيدلياً ، (ب) تازوباكتم
٢ tazobactam أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable salt ، وعامل حمض امينو
٣ كربوكسيليك خلابي aminocarboxylic acid chelating لصنع دواء لعلاج أو السيطرة على
٤ عدوى بكتيرية bacterial infections لدى كائن ثدي عن طريق إعطاء الكائن الثدي المذكور
٥ عن غير طريق الأمعاء مقدار مؤثر علاجياً من الدواء سوياً مع تناول مشترك عن غير طريق
٦ الأمعاء لمقدار مؤثر علاجياً من امينو جلايكوسيد aminoglycoside للكائن الثدي المذكور said
٧ .mammal

١ ٣٧- الاستعمال وفقاً لعنصر الحماية ٣٦ ، حيث يتم اختيار الامينو جليكوسيد aminoglycoside
٢ من اميكاسين amikacin وتوبراميسين tobramycin .

١ ٣٨- منتج يتضمن (أ) تركيب صيدلي pharmaceutical وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٨
٢ ، و (ب) امينو جليكوسيد aminoglycoside للتناول عن غير طريق الأمعاء في نفس الوقت أو
٣ على التعاقب لعلاج أو السيطرة عن عدوى بكتيرية bacterial infections لدى كائن ثدي.