

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Una forma sólida de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 12.4, 16.4, 22.6, 25.1, y 28.0.
2. Una forma sólida de sulfato de ceftolozano que produce picos de desplazamiento Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en alrededor de 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} y 2976 cm^{-1} .
3. Una forma sólida de sulfato de ceftolozano que produce:
 - a. un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en los ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 24.2 y 37.8 y
 - b. picos de desplazamiento Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en aproximadamente 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} y 1329 cm^{-1} .
4. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 3 que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones adicionales en ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 12.4, 16.4, 22.6, 25.1, y 28.0.
5. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 4 que produce picos de desplazamiento Raman adicionales ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en aproximadamente 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} y 2976 cm^{-1} .
6. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 3 que produce picos de desplazamiento Raman adicionales ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en aproximadamente 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} y 2976 cm^{-1} .
7. Una composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada de ceftolozano obtenida por un procedimiento que comprende las etapas de:

- a. combinar el sulfato de ceftolozano en una forma sólida designada en la presente como Forma 1 de sulfato de ceftolozano con agua para formar una solución acuosa; y
 - b. liofilizar la solución acuosa para formar la composición liofilizada de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano.
8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7, en donde el ciclo de liofilización se caracteriza por una o más de las siguientes características:
- a. Concentración no mayor a 150 mg de base libre de ceftolozano /g de solución a granel,
 - b. no más de 3 cm de profundidad de llenado,
 - c. congelar a por lo menos -40 °C durante el ciclo de liofilización,
 - d. secar a no más de 40° C, y
 - e. secar en una o varias etapas y establecer la presión de cámara durante el inicio de secado primario en no más de 400 μ bar.
9. La composición farmacéutica de la Reivindicación 8, que comprende además tazobactam.
10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 9, que se obtiene por un proceso que comprende además combinar la composición liofilizada de ceftolozano con tazobactam en una combinación de dosis fija que proporciona aproximadamente 500 mg de tazobactam activo por 1.000 mg de ceftolozano activo en la composición farmacéutica.
11. Una composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada de ceftolozano obtenida por un procedimiento que comprende las etapas de:
- a. combinar el sulfato de ceftolozano en una forma sólida que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en los ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 24.2 y 37.8 y los picos de desplazamiento Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en aproximadamente 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} y 1329 cm^{-1} , con agua para formar una solución acuosa; y

- b. liofilizar la solución acuosa para formar la composición liofilizada de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano.
12. Una composición de sulfato de ceftolozano obtenida por un procedimiento que comprende las etapas de:
- a. formar una solución que comprende agua, 72-90 g/L de ceftolozano activo y 1.5-2.95 equivalentes molares de ácido sulfúrico a ceftolozano;
 - b. combinar la solución de la etapa (a) con 20-40 volúmenes de alcohol isopropílico añadido a la solución durante 0.5 - 8 horas para obtener sulfato de ceftolozano sólido; y
 - c. aislar la composición de sulfato de ceftolozano sólido desde la solución.
13. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, en donde la solución comprende 75-85 g/L de ceftolozano activo como una sal de ceftolozano farmacéuticamente aceptable.
14. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, en donde la solución comprende de 2.45-2.55 equivalentes molares de ácido sulfúrico a ceftolozano activo.
15. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, en donde la solución de la etapa (a) se combina con 29-31 volúmenes de alcohol isopropílico.
16. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, en donde la solución de la etapa (a) se combina con alcohol isopropílico añadido a la solución durante 6-7 horas para obtener sulfato de ceftolozano sólido.
17. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, obtenida por un procedimiento en donde:

- a. la solución comprende agua, alrededor de 75-85 g/L de ceftolozano activo y aproximadamente 2.45-2.55 equivalentes molares de ácido sulfúrico a ceftolozano a una temperatura de alrededor de 5-15 grados C; y
 - b. la solución de la etapa (a) se combina con aproximadamente 29-31 volúmenes de alcohol isopropílico añadido a la solución durante 6-7 horas para obtener sulfato de ceftolozano sólido.
18. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 12, obtenida por un procedimiento que comprende además las etapas de:
- a. combinar los aislados de sulfato de ceftolozano sólido con el agua forman una segunda solución acuosa; y
 - b. liofilizar la segunda solución acuosa para formar una composición farmacéutica liofilizada de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano.
19. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 18, obtenida por un proceso en donde la segunda solución acuosa comprende además cloruro de sodio y L-arginina.
20. La composición de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 18, obtenida por un proceso que comprende además la etapa de combinar la composición farmacéutica liofilizada de ceftolozano con tazobactam.
21. Un método de fabricación de una composición de sulfato de ceftolozano, el método que comprende las etapas de:
- a. formar una solución que comprende agua, 72-00 g/L de ceftolozano activo y 1.5-2.95 equivalentes molares de ácido sulfúrico a ceftolozano;
 - b. combinar la solución de la etapa (a) con 20-40 volúmenes de alcohol isopropílico añadido a la solución durante 0.5 - 8 horas para obtener sulfato de ceftolozano sólido; y
 - c. aislar una composición sólida de sulfato de ceftolozano desde la solución.

22. Una forma sólida de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 4.4, y 8.8. 11.0, 14.9, y 17.7.
23. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de la Reivindicación 22 que produce picos de desplazamiento Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en alrededor de 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} y 802 cm^{-1} .
24. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de cualquiera de las Reivindicaciones 22-23 caracterizada por una endoterma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una mínima en alrededor de 105 grados C.
25. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de cualquiera de las Reivindicaciones 22-24, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) con una pérdida de peso de alrededor de 6.8% entre 25-181 grados C.
26. La forma sólida de sulfato de ceftolozano de cualquiera de las Reivindicaciones 22-25, caracterizada por
- a. una endoterma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una mínima en alrededor de 105 grados C;
 - b. un análisis termogravimétrico (TGA) con una pérdida de peso de alrededor de 6.8% entre 25-181 grados C; y
 - c. Picos de desplazamiento Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) en 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} y 2953 cm^{-1} .
27. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de sulfato de ceftolozano designado como Forma 2 de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en los ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 4.4, 8.8. 11.0, 14.9, y 17.7.

28. La composición farmacéutica de la Reivindicación 27, en donde el sulfato de ceftolozano produce picos de desplazamiento Raman ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) a aproximadamente 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1.174 cm^{-1} y 2953 cm^{-1} .
29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 27-28, que comprende además sulfato de ceftolozano en una forma sólida que produce un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2 \theta \pm 0.2$) de 12.4 , 16.4 , 22.6 , 251 y 28.0 .
30. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 22-29, que comprende además tazobactam.
31. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 27-30, en donde el sulfato de ceftolozano se caracteriza por uno o más de los siguientes:
- una endoterma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una mínima en alrededor de 105 grados C;
 - un análisis termogravimétrico (TGA) con una pérdida de peso de alrededor de 6.8% entre 25 - 181 grados C; y
 - Picos de desplazamiento Raman ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) en 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} y 2953 cm^{-1} .
32. Una composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada de ceftolozano obtenida por un procedimiento que comprende las etapas de:
- combinar el sulfato de ceftolozano en una forma sólida designada como Forma 2 de sulfato de ceftolozano con agua, cloruro de sodio y L-arginina para formar una solución acuosa; y
 - liofilizar la solución acuosa para formar la composición liofilizada de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano.
33. La composición farmacéutica de la Reivindicación 32, en donde el ciclo de liofilización se caracteriza por una o más de las siguientes características:

- a. Concentración no mayor a 150 mg de base libre de ceftolozano /g de solución a granel,
 - b. no más de 3 cm de profundidad de llenado,
 - c. congelar a por lo menos -40 °C durante el ciclo de liofilización,
 - d. secar a no más de 40° C, y
 - e. secar en una o varias etapas y establecer la presión de cámara durante el inicio de secado primario en no más de 400 µbar.
34. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 32-33, que comprende además tazobactam.
35. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 32-34, obtenida por un proceso que comprende además combinar la composición liofilizada de ceftolozano con tazobactam en una combinación de dosis fija que proporciona aproximadamente 500 mg de tazobactam activo por 1.000 mg de ceftolozano activo en la composición farmacéutica.
36. Una composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada de ceftolozano obtenida por un procedimiento que comprende las etapas de:
- a. combinar el sulfato de ceftolozano en una forma sólida que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 4.4, 8.8, 11.0, 14.9, y 17.7 con agua para formar una solución acuosa; y
 - b. liofilizar la solución acuosa para formar la composición liofilizada de ceftolozano que comprende sulfato de ceftolozano.
37. La composición farmacéutica de la Reivindicación 36, en donde la solución acuosa en la etapa (b) comprende además tazobactam.
38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 36-37, en donde la composición farmacéutica comprende tazobactam sódico.

39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 36-38, en donde la solución acuosa en la etapa (b) se liofiliza en ausencia de tazobactam.
40. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 36-39, en donde la composición farmacéutica que comprende el sulfato de ceftolozano en una cantidad que proporciona aproximadamente 1000 mg de ceftolozano activo.
41. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 36-40, en donde la composición farmacéutica comprende además unos 500 mg de tazobactam activo.
42. La composición farmacéutica de la Reivindicación 41, que se obtiene por un proceso que comprende además combinar la composición liofilizada de ceftolozano con tazobactam en una combinación de dosis fija que proporciona aproximadamente 500 mg de tazobactam activo por 1.000 mg de ceftolozano activo en la composición farmacéutica.
43. La composición farmacéutica de la Reivindicación 42, en donde la composición farmacéutica comprende tazobactam sódico.
44. La composición farmacéutica de la Reivindicación 42, en donde la composición farmacéutica comprende tazobactam cristalino.
45. La composición farmacéutica de la Reivindicación 42, en donde la solución acuosa se liofiliza en la etapa (b) con un ciclo de liofilización que se caracteriza por una o más de las siguientes características:
- a. Concentración no mayor a 150 mg de base libre de ceftolozano /g de solución a granel,
 - b. no más de 3 cm de profundidad de llenado,
 - c. congelar a por lo menos -40 °C durante el ciclo de liofilización,
 - d. secar a no más de 40° C, y

e. secar en una o varias etapas y establecer la presión de cámara durante el inicio de secado primario en no más de 400 μ bar.

46. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 36-45, caracterizada por una o más de las siguientes:

- a. una endoterma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una mínima en alrededor de 105 grados C;
- b. un análisis termogravimétrico (TGA) con una pérdida de peso de alrededor de 6.8% entre 25-181 grados C; y
- c. Picos de desplazamiento Raman ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) en 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} y 2953 cm^{-1} .

47. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-20 o 22-46, en donde la composición no comprende un material de ceftolozano que tiene la combinación de los picos XRPD descritos en la Tabla 1a:

Tabla 1a. Análisis de difracción de rayos X de polvo (por el sistema de difracción de rayos X Rigaku MultiFlex)

2 θ
8.0
12.7
13.8
16.1
18.9
20.4
21.5
22.4
23.3
24.0
25.5

26.7
27.9
28.5
31.3
Rayos-X: Cu/40 kV/30 mA
