

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042386**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.08

(21) Номер заявки
201991618

(22) Дата подачи заявки
2018.02.06

(51) Int. Cl. **C07D 477/20** (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТЕБИПЕНЕМА ПИВОКСИЛА, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ, СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/455,109**

(32) **2017.02.06**

(33) **US**

(43) **2020.01.30**

(86) **PCT/US2018/017067**

(87) **WO 2018/145089 2018.08.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СПЕРО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Джейн Акаш, Хекер Эван (US),
Эдвардс Ричард, Бонно Тьерри (GB)**

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(56) JP-A-H10195076
WO-A1-2012079504
KR-A-20090103227

(57) Настоящее изобретение направлено на новые кристаллические солевые формы тебипенема пивоксила, включая кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила (форму А), кристаллическую солевую форму кетоглутарата тебипенема пивоксила (форму А), солевые формы малеата тебипенема пивоксила (форму А и форму В), солевую форму малата тебипенема пивоксила (форму А), солевую форму метансульфоната тебипенема пивоксила (форму В), солевую форму гидробромида тебипенема пивоксила (форму В) и солевую форму эдизилата тебипенема пивоксила (форму А). Настоящее изобретение также включает композицию, содержащую кристаллическую соль тебипенема пивоксила и фармацевтически приемлемый носитель, и дополнительно включает способ лечения устойчивой к действию антибиотиков бактериальной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической соли тебипенема пивоксила.

B1**042386****042386****B1**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/455109, поданной 6 февраля 2017 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

Раскрыты твердые солевые формы тебипенема пивоксила, включая кристаллические формы, фармацевтические композиции и препараты, содержащие твердые солевые формы тебипенема пивоксила, способы применения кристаллических форм для лечения бактериальных инфекций и способы изготовления кристаллических форм.

Предшествующий уровень техники

Молекулы в кристаллическом твердом веществе располагаются в кристаллической решетке, представляющей собой трехмерную структуру, в которой структурные элементы (элементарные ячейки) повторяются постоянным образом. Различные кристаллические формы одного и того же вещества (полиморфы) имеют разные кристаллические решетки, что может привести к важным различиям в их свойствах, вариантах использования и промышленной ценности. Например, графит и алмаз являются полиморфами кристаллического углерода. Полиморфы фармацевтических соединений также могут отчетливо, если не существенно, отличаться по своим свойствам, включая свойства, соответствующие разработке составов таких фармацевтических соединений и разработке твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы, содержащие такие составы. Кристаллическая форма лекарственного средства также должна соответствовать нормативным требованиям, касающимся его изготовления.

Тебипенем пивоксил представляет собой карбапенемовый антибиотик, пригодный для лечения устойчивых к действию антибиотиков бактериальных инфекций. Для улучшения терапевтического использования тебипенема пивоксила необходимы новые твердые формы, такие как кристаллические солевые формы.

Краткое описание

В данном документе раскрыты кристаллические солевые формы тебипенема пивоксила. Эти кристаллические формы включают кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила (форму А), кристаллическую солевую форму кетоглутарата тебипенема пивоксила (форму А), солевые формы малеата тебипенема пивоксила (форму А и форму В), солевую форму малата тебипенема пивоксила (форму А), солевую форму метансульфоната тебипенема пивоксила (форму В), солевую форму гидробромида тебипенема пивоксила (форму В) и солевую форму эдизилата тебипенема пивоксила (форму А).

Также в данном документе раскрыта композиция, содержащая кристаллическую соль тебипенема пивоксила и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе раскрыт способ лечения устойчивой к действию антибиотиков бактериальной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической соли тебипенема пивоксила.

Также включены способы изготовления кристаллических солевых форм тебипенема пивоксила.

Краткое описание графических материалов

Вышеуказанные и другие аспекты, преимущества и признаки настоящего изобретения станут более очевидными путем более подробного описания его типичных вариантов осуществления со ссылкой на прилагаемые фигуры.

Фиг. 1. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы А этансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 2. Профили DSC и TGA кристаллической формы А этансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 3. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила.

Фиг. 4. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила.

Фиг. 5. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А малеата тебипенема пивоксила.

Фиг. 6. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы А малеата тебипенема пивоксила.

Фиг. 7. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы В малеата тебипенема пивоксила.

Фиг. 8. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы В малеата тебипенема пивоксила.

Фиг. 9. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А малата тебипенема пивоксила, полученной способом 1, в котором тебипенем пивоксил растворяют в MeCN.

Фиг. 10. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А малата тебипенема пивоксила, полученной способом 2, в котором тебипенем пивоксил растворяют в MeCN.

Фиг. 11. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы А малата тебипенема пивоксила, полученной способом 1.

Фиг. 12. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы В метансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 13. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы В метансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 14. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы В гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 15. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы В гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 16. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А эдизилата тебипенема пивоксила.

Фиг. 17. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы А эдизилата тебипенема пивоксила.

Фиг. 18. Дифрактограмма XRPD кристаллического свободного основания тебипенема пивоксила.

Фиг. 19. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы А гидрохлорида тебипенема пивоксила.

Фиг. 20. Профили DSC и TGA солевой формы А гидрохлорида тебипенема пивоксила.

Фиг. 21. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы С гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 22. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы С гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 23. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы D гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 24. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы D гидробромида тебипенема пивоксила.

Фиг. 25. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы В+С метансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 26. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы В+С метансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 27. Дифрактограмма XRPD кристаллической солевой формы D метансульфоната тебипенема пивоксила.

Фиг. 28. Профили DSC и TGA кристаллической солевой формы D+формы В метансульфоната тебипенема пивоксила.

Подробное описание

Настоящее изобретение далее будет описано более подробно со ссылкой на прилагаемые фигуры. Однако, настоящее изобретение может быть осуществлено во многих различных формах и не должно рассматриваться как ограниченное вариантами осуществления, указанными в данном документе. Скорее, эти варианты осуществления представлены для того, чтобы данное раскрытие было исчерпывающим и полным и полностью передавало объем настоящего изобретения специалистам в данной области техники. По всему описанию подобные ссылочные позиции относятся к подобным элементам.

Терминология/

"Лекарственная форма" означает единицу введения активного средства. Примеры лекарственных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, формы для ингаляции, трансдермальные формы и тому подобное.

"Фармацевтические композиции" представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере одно активное средство, например, кристаллическую соль тебипенема пивоксила, и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Фармацевтические композиции соответствуют стандартам GMP (надлежащей производственной практики) Управления по контролю за продуктами и лекарствами США для лекарственных средств для человека или лекарственных средств, не имеющих отношения к человеку.

Термин "носитель", применяемый к фармацевтическим композициям, описанным в данном документе, относится к разбавителю, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которой активное соединение предоставляется.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает вспомогательное вещество, которое является пригодным при получении фармацевтической композиции, которое, как правило, является безопасным, нетоксичным и не является биологически или иным образом нежелательным, и включает вспомогательное вещество, которое является приемлемым для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" при использовании в настоящей заявке включает как одно, так и более одного такого вспомогательного вещества.

"Пациент" является человеком или животным, не являющимся человеком, нуждающимся в медицинском лечении. Медицинское лечение может включать лечение существующего состояния, такого как заболевание или нарушение, профилактическое или предупредительное лечение или диагностическое лечение. В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком.

"Обеспечение" означает назначение для приема, введение, продажу, распространение, транспортировку (для получения прибыли или нет), изготовление, приготовление или распределение.

"Обеспечение кристаллической солевой формы тебипенема пивоксила" по меньшей мере с одним дополнительным активным средством" означает, что кристаллическая солевая форма тебипенема пивок-

сила и дополнительное(-ые) активное(-ые) средство(-а) предоставляются одновременно в одной лекарственной форме, предоставляются одновременно в отдельных лекарственных формах или предоставляются в отдельных лекарственных формах для введения, отделенного некоторым количеством времени, то есть в пределах времени, когда как тебипенем пивоксил, так и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся в кровотоке пациента. Кристаллическая солевая форма тебипенема пивоксила и дополнительное активное средство не должны быть назначены пациенту одним и тем же медицинским работником. Дополнительное активное средство или средства не обязательно требуют рецепта. Введение кристаллической солевой формы тебипенема пивоксила или по меньшей мере одного дополнительного активного средства может осуществляться любым подходящим путем, например, с помощью пероральных таблеток, пероральных капсул, пероральных жидкостей, путем ингаляции, инъекции, суппозитория или местного контакта.

"Лечение" при использовании в данном документе включает обеспечение кристаллической солевой формы тебипенема пивоксила и по меньшей мере одного дополнительного активного средства, достаточного для (а) снижения вероятности возникновения заболевания или симптома заболевания у пациента, который предрасположен к заболеванию, но у которого еще не диагностировали его наличие (например, предупреждение бактериальной инфекции у пациента, путешествующего на территорию, где риск воздействия бактериальной инфекции является высоким); (b) подавления заболевания, т.е. задержки его развития; и (c) облегчения состояния при заболевании, т.е. обеспечения регрессии заболевания. "Лечить" и "лечение" также означает обеспечение терапевтически эффективного количества кристаллической солевой формы тебипенема пивоксила и по меньшей мере одного дополнительного активного средства пациенту, имеющему микробную инфекцию или чувствительному к микробной инфекции, такой как устойчивая к действию антибиотиков бактериальная инфекция или инфекция, вызываемая грамотрицательными бактериями.

"Терапевтически эффективное количество" фармацевтической комбинации по настоящему изобретению означает количество, эффективное при введении пациенту, для обеспечения терапевтического преимущества, такого как облегчение симптомов, например, количество, эффективное для снижения симптомов бактериальной инфекции. Например, у пациента, инфицированного бактериальной инфекцией, могут проявляться не соответствующие норме уровни некоторых гемоцитов, в частности лейкоцитов (белых кровяных клеток), например, повышение числа нейтрофилов и снижение числа лимфоцитов. Терапевтически эффективное количество, таким образом, представляет собой количество, достаточное для обеспечения возврата уровня лейкоцитов в нормальный диапазон. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, достаточное для предупреждения значительного повышения или значительного снижения обнаруживаемого уровня бактерий или антибактериальных антител в крови, сыворотке или тканях пациента.

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C .

Будет понятно, что когда ссылаются на элемент "при" другом элементе, он может находиться непосредственно при другом элементе, или промежуточные элементы могут присутствовать между ними. Напротив, когда ссылаются элемент "непосредственно находящийся при" другом элементе, промежуточные элементы не присутствуют.

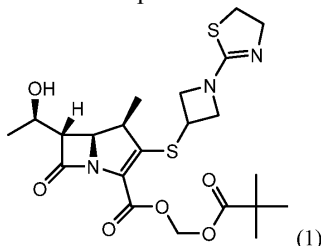
Будет понятно, что хотя термины "первый", "второй", "третий" и прочее можно использовать в данном документе для описания различных элементов, компонентов, диапазонов, слоев и/или частей, эти элементы, компоненты, диапазоны, слои и/или части не должны ограничиваться этими терминами. Эти термины используют только для различения одного элемента, компонента, диапазона, слоя или части от другого элемента, компонента, диапазона, слоя или части. Таким образом, "первый элемент", "компонент", "диапазон", "слой" или "часть", обсуждаемые ниже, можно назвать вторым элементом, компонентом, диапазоном, слоем или частью без отклонения от принципов настоящего изобретения в данном документе.

Терминология, используемая в данном документе, представлена только с целью описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Подразумевается, что при использовании в данном документе формы единственного числа включают формы множественного числа, в том числе "по меньшей мере один", если контекст явно не указывает иное. "Или" означает "и/или". При использовании в данном документе термин "и/или" включает любую и все комбинации одного или более связанных перечисленных элементов. Будет также понятно, что термины "содержит" и/или "содержащий", или "включает" и/или "включающий" при использовании в данном описании, определяют присутствие указанных признаков, диапазонов, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают присутствие или добавление одного или более других признаков, диапазонов, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

Если иное не определено, все термины (включая технические и научные термины), используемые в данном документе, имеют такое же значение, что и обычно понимаемые специалистом в области, к кото-

рой относится данное изобретение. Также будет понятно, что термины, такие как те, что определены в обычно используемых словарях, следует понимать как имеющие значение, которое согласуется с их значением в контексте соответствующего уровня техники и настоящего изобретения, и не будут пониматься в идеализированном или чрезмерно формальном смысле, если это явно не определено в данном документе.

Тебипенем пивоксил (регистрационный номер CAS 161715-24-8) имеет следующую структуру (1)



В данном документе раскрыты кристаллические формы кристаллической солевой формы этансульфоната тебипенема пивоксила (форма А), кристаллической солевой формы кетоглутарата тебипенема пивоксила (форма А), солевых форм малеата тебипенема пивоксила (форма А и форма В), солевой формы малата тебипенема пивоксила (форма А), солевой формы метансульфоната тебипенема пивоксила (форма В) и солевой формы гидробромида тебипенема пивоксила (форма В).

Кристаллические формы соли тебипенема пивоксила включают однокомпонентные и многокомпонентные кристаллические формы, включая без ограничения полиморфы, сольваты, гидраты, сокристаллы и клатраты. Некоторые варианты осуществления в данном документе обеспечивают однокомпонентные кристаллические формы соли тебипенема пивоксила. Другие варианты осуществления в данном документе обеспечивают многокомпонентные кристаллические формы, содержащие соль тебипенема пивоксила. Многокомпонентные кристаллические формы, представленные в данном документе, включают кристаллические формы, которые могут быть описаны терминами "соль", "совместный кристалл", "гидрат", "сольват", "клатрат" и/или "полиморф", и включают кристаллические формы, которые могут быть описаны одним или более из этих терминов.

Кристаллические формы, содержащие соль тебипенема пивоксила, можно получать способами, описанными в данном документе, включая способы, описанные в примерах ниже, или методиками, известными в данной области техники, включая нагревание, охлаждение, сублимационную сушку, лиофилизацию, быстрое охлаждение расплава, быстрое испарение растворителя, медленное испарение растворителя, перекристаллизацию из растворителя, добавление антирастворителя, перекристаллизацию из суспензии, кристаллизацию из расплава, десольватацию, перекристаллизацию в ограниченном пространстве, таком как, например, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизацию на поверхностях или матрицах, таких как, например, на полимерах, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, например, противомолекулы сокристаллов, десольватация, дегидратация, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, воздействие растворителя и/или воды, сушка, включая, например, вакуумную сушку, диффузию из паровой фазы, сублимацию, измельчение (включая, например, криоизмельчение, измельчение в каплях растворителя или измельчение с использованием жидкости), индуцируемое микроволнами осаждение, индуцируемое ультразвуком осаждение, индуцируемое лазером осаждение и осаждение из сверхкритической жидкости. Размер частиц полученных кристаллических форм, который может изменяться (например, от нанометровых размеров до миллиметровых размеров), можно регулировать, например, путем изменения условий кристаллизации, таких как, например, скорость кристаллизации и/или система растворителей кристаллизации, или путем методик снижения размеров частиц, например, измельчения, размола, микронизации или обработки ультразвуком.

Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, некоторые кристаллические формы характеризуются физическими свойствами, например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Кроме того, не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, некоторые кристаллические формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, прессуемостью, твердостью, строением, расщеплением, слипаемостью, растворимостью, поглощением воды, электрическими свойствами, поведением при термическом воздействии, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), которые влияют на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, составление и лиофилизацию), что делает некоторые кристаллические формы подходящими для изготовления твердой лекарственной формы. Такие свойства можно определять с помощью конкретных методик аналитической химии, включая твердофазные аналитические методики (например, рентгеновская дифракция, микроскопия, спектроскопия и термический анализ), как описано в данном документе и известно в данной области техники.

Некоторые варианты осуществления в данном документе обеспечивают композиции, содержащие одну или более кристаллических форм. Другие варианты осуществления обеспечивают композиции од-

ной или более кристаллических форм в комбинации с другими активными ингредиентами. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способы применения этих композиций в лечении, предупреждении или контроле заболеваний и нарушений, включая без ограничения заболевания и нарушения, представленные в данном документе.

Кроме кристаллических форм, содержащих соль тебипенема пивоксила, в данном документе предусмотрены кристаллические формы, содержащие пролекарства на основе соли тебипенема пивоксила.

Кристаллические формы, представленные в данном документе, могут также включать неприродные соотношения атомных изотопов одного или более атомов в соли тебипенема пивоксила. Например, соединение может быть мечено радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C). Меченые радиоактивными изотопами соединения пригодны в качестве терапевтических средств, например, антибактериальных терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов анализа связывания, и диагностических средств, например, визуализирующих средств *in vivo*. Все изотопные варианты соли тебипенема пивоксила, радиоактивные или нет, охватываются объемом вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, содержатся характеристические данные при значениях угла 2θ , представленные на фиг. 1 (форма А).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более характеристических значений 2θ : 5,7, 8,8, 9,6, 10,8, 12,4, 13,7, 15,1, 16,9, 17,8, 18,4, 18,7, 19,0, 19,3, 20,0, 20,3, 21,0, 21,8, 22,1, 22,4, 23,0, 23,4, 24,9, 25,2, 25,9, 26,2, 26,5, 26,8, 27,2, 27,9, 28,6, 29,2 и $29,7\pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, которая содержит пики при значениях угла 2θ 9,6, 12,4, 15,1, 19,0 и $20,3\pm 0,2$ градуса угла 2θ или 10,8, 13,7, 15,9, 22,1 и $27,9\pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму этансульфоната тебипенема пивоксила, форму А, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 2.

Кристаллическая солевая форма этансульфоната тебипенема пивоксила, форма А, дополнительно характеризуется профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при $70,8^\circ\text{C}$ и минимумом при $90,7^\circ\text{C}$.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму кетоглутарата тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, содержатся характеристические данные при значениях угла 2θ , представленные на фиг. 3.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму кетоглутарата тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 5,4, 8,6, 9,8, 10,4, 10,7, 12,7, 13,2, 13,5, 14,0, 16,2, 17,0, 17,2, 17,7, 18,0, 18,7, 18,9, 19,4, 19,6, 20,0, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,7, 23,0, 23,6, 24,6, 26,7, 27,1, 27,4, 28,3, 28,7 или 29,6.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму кетоглутарата тебипенема пивоксила (форму А, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, которая содержит пики при значениях угла 2θ 8,6, 10,7, 13,2, 16,2 и $17,2\pm 0,2$ градуса угла 2θ или 9,8, 12,7, 13,5, 17 и $17,7\pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Кристаллическая солевая форма кетоглутарата тебипенема пивоксила, форма А, дополнительно характеризуется профилем DSC, по сути представленным на фиг. 4.

Кристаллическая солевая форма кетоглутарата тебипенема пивоксила, форма А, дополнительно характеризуется профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при $36,6^\circ\text{C}$ и минимумом при $57,0^\circ\text{C}$ и второй эндотермой с началом при $106,5^\circ\text{C}$ и минимумом при 117°C .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, содержатся характеристические данные при значениях угла 2θ , представленные на фиг. 5 (форма А).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 8,0, 8,6, 10,8, 11,2, 11,9, 12,2, 12,6, 15,0, 15,4, 15,7, 16,9, 18,2, 18,7, 19,4, 19,9, 20,4, 21,2, 22,5, 23,1, 24,2, 24,8, 25,7, 26,5, 27,5 или 28,3.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила (форму А0, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, которая содержит пики при значениях угла 2θ 8, 12,6, 15,4, 16,0 и $18,7\pm 0,2$ градуса угла 2θ или 8,6, 15,0, 15,7, 19,4 и $19,9\pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму А малеата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 6.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму А малеата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при 50,6°C и минимумом при 74,3°C и второй эндотермой с началом при 103,0°C и минимумом при 110,1°C.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , содержатся характеристические данные при значениях угла 2 θ , представленные на фиг. 7 (форма В).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила (форму В), где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 5,5, 8,9, 10,1, 10,6, 11,0, 12,8, 13,6, 14,3, 14,9, 16,7, 17,0, 17,2, 17,9, 18,6, 19,0, 19,4, 20,2, 20,5, 20,8, 21,4, 21,9, 22,2, 23,1, 24,0, 24,5, 25,1, 25,5, 26,2, 27,5, 28,1, 28,9 или 29,6.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малеата тебипенема пивоксила (форму В), характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 8,9, 13,6, 17,0, 18,6 и 20,8 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ или 11,0, 14,3, 19,0, 20,2 и 21,4 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму (форму В) малеата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 8.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму В малеата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при 40,3°C и минимумом при 65,3°C и второй эндотермой с началом при 114,7°C и минимумом при 119,6°C.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малата тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , содержатся характеристические данные при значениях угла 2 θ , представленные на фиг. 9 (форма А).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малата тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 9,1, 9,3, 11,0, 11,8, 12,3, 12,9, 13,1, 14,4, 14,9, 15,3, 16,0, 16,6, 17,6, 18,5, 19,0, 19,9, 20,5, 20,8, 21,4, 21,9, 22,2, 23,1, 23,4, 23,9, 24,8, 25,5, 26,0, 26,3, 27,7 или 28,4.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму малата тебипенема пивоксила (форму А), характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 11,8, 15,3, 17,6, 19,0 и 23,9 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ или 12,9, 18,5, 20,5, 21,9 и 26,3 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму А малата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 11.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму А малата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при 31,1°C и минимумом при 51,1°C и второй эндотермой с началом при 117°C и минимумом при 127,6°C.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму метансульфоната тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , содержатся характеристические данные при значениях угла 2 θ , представленные на фиг. 12 (форма В).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму метансульфоната тебипенема пивоксила (форму В), где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 9,1, 9,6, 10,9, 12,6, 13,9, 14,6, 15,4, 17,2, 17,5, 18,2, 18,4, 18,7, 19,4, 19,6, 19,8, 20,4, 20,6, 21,5, 21,9, 22,2, 22,9, 23,6, 24,5, 25,3, 25,6, 26,4, 26,9, 27,1, 27,5, 27,8, 28,0, 28,6, 29,4 или 29,8.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму метансульфоната тебипенема пивоксила (форму В), характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 9,6, 12,6, 15,4, 19,4 и 22,2 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ или 10,9, 13,9, 17,2, 20,4 и 23,6 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму В метансульфоната тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 13.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму В метансульфоната тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при 57,8°C и минимумом при 88,5°C и второй эндотермой с началом при 175°C и минимумом при 177°C.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму гидробромида тебипенема пивоксила, где на XRPD формы, полученной с применением источника Cu K α , содержатся характеристические данные при значениях угла 2 θ , представленные на фиг. 14 (форма В).

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму гидробромида тебипенема пивоксила (форму В), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 9,3, 9,5, 10,7, 12,6, 13,0, 14,0, 15,2, 15,7, 17,6, 18,7, 19,1, 20,0, 20,4, 20,8, 21,1, 21,9, 22,6, 23,5, 23,7, 24,9, 25,3, 25,5, 25,8, 26,1, 26,5, 26,8, 27,3, 27,6, 28,4, 28,8, 29,4, 29,7 или $29,9 \pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму гидробромида тебипенема пивоксила (форму В), характеризующуюся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, которая содержит пики при значениях угла 2θ 9,3, 13,0, 17,6, 20,8 и $26,8 \pm 0,2$ градуса угла 2θ или 10,7, 14,0, 18,7, 20,0 и $23,5 \pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Кристаллическое вещество включает солевую форму В гидробромида тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 15.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму В гидробромида тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при $32,9^\circ\text{C}$ и минимумом при $66,3^\circ\text{C}$ и второй эндотермой с началом при $186,8^\circ\text{C}$ и минимумом при $190,8^\circ\text{C}$.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму эдизилата тебипенема пивоксила, где данные для формы, полученные с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, содержат характеристические значения угла 2θ , представленные на фиг. 16.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму эдизилата тебипенема пивоксила (форму А), где на XRPD формы, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, имеют любые 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более следующих значений: 4,1, 5,0, 7,7, 8,2, 8,5, 9,5, 10,1, 13,1, 13,5, 15,4, 16, 16,9, 17,3, 18,19,1, 20,3, 20,7, 21,2, 22,7, 23,1, 24,5, 25,7, 27,3, 28,8 $\pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Кристаллическая солевая форма эдизилата тебипенема пивоксила (форма А) характеризуется дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника $\text{Cu K}\alpha$, которая содержит пики при значениях угла 2θ 4,1, 8,2, 10,1, 20,3 и $21,2 \pm 0,2$ градуса угла 2θ или 5,0, 10,1, 15,4, 18,0 и $20,7 \pm 0,2$ градуса угла 2θ .

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму А эдизилата тебипенема пивоксила, характеризующуюся профилем DSC, по сути представленным на фиг. 17.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму (форму А) эдизилата тебипенема пивоксила, дополнительно характеризующуюся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при $56,3^\circ\text{C}$ и минимумом при $79,3^\circ\text{C}$ и второй эндотермой с началом при $144,5^\circ\text{C}$ и минимумом при $157,5^\circ\text{C}$.

Настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму тебипенема пивоксила согласно любой из фиг. 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 21 или 23, где кристаллическая солевая форма тебипенема пивоксила имеет чистоту по меньшей мере 90, 95, 97, 98, 99 или 99,5%.

Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую соль тебипенема пивоксила и физиологически приемлемый носитель, при этом соль тебипенема пивоксила составляет по меньшей мере 90, 95, 97, 98, 99 или 99,5% кристаллической соли тебипенема пивоксила согласно фиг. 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 21 или 23. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственную форму для внутриартериального, внутривенного, инъекционного, местного, чресслизистого, парентерального (включая подкожную, внутримышечную или болюсную инъекцию), подъязычного, трансдермального, буккального или перорального применения. Композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения, например, в форме таблетки или капсулы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и лекарственные формы, представленные в данном документе, включают одну или более кристаллических форм, содержащих соль тебипенема пивоксила.

Единичные стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению подходят для перорального, чресслизистого (например, назального, подъязычного, вагинального, буккального или ректального), парентерального (например, подкожного, внутривенного, с помощью болюсной инъекции, внутримышечного или внутриартериального) или трансдермального введения пациенту. Примеры лекарственных форм включают без ограничения таблетки; капли; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; саше; пастилки; таблетки для рассасывания; дисперсии; суппозитории; мази; припарки (примочки); пасты; порошки; повязки; крема; лейкопластыри; растворы; пластыри; аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы); гели; жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального или чресслизистого введения пациенту, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа "масло в воде" или жидкие эмульсии типа "вода в масле"), растворы и эликсиры; жидкие лекарственные формы, подходящие для парентерального введения пациенту и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые можно растворять с получением жидких лекарственных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

Композиция, форма и тип лекарственных форм по настоящему изобретению, как правило, будут изменяться в зависимости от вида их применения. Например, лекарственная форма, используемая при остром лечении бактериальной инфекции или связанного нарушения, может содержать большие количе-

ства одного или более активных ингредиентов, чем лекарственная форма, используемая при хроническом лечении того же заболевания. Аналогично, лекарственная форма для парентерального применения может содержать меньшие количества одного или более активных ингредиентов, чем лекарственная форма для перорального применения, используемая при лечении того же заболевания или нарушения. Эти и другие варианты, в которых лекарственные формы, охваченные настоящим изобретением, будут отличаться друг от друга, будут явно очевидны специалистам в данной области. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Типичные фармацевтические композиции и лекарственные формы содержат одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармации, и неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ представлены в данном документе. Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от различных факторов, хорошо известных из данной области техники, включая без ограничения путь, которым лекарственная форма будет вводиться пациенту. Например, лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки, могут содержать вспомогательные вещества, не подходящие для применения в лекарственных формах для парентерального применения. Пригодность конкретного вспомогательного вещества может также зависеть от конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме.

Безлактозные композиции по настоящему изобретению могут содержать вспомогательные вещества, которые хорошо известны в данной области и перечислены, например, в фармакопее США (USP) SP (XXI)/NF (XVI). Как правило, безлактозные композиции содержат активный ингредиент, связующее/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Предпочтительные безлактозные лекарственные формы содержат активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинированный крахмал и стеарат магния.

Данное изобретение также охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активные ингредиенты, поскольку вода может облегчать разложение некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко применяется в фармацевтической области в качестве способа имитации продолжительного хранения для определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. В действительности, вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, влияние воды на состав может иметь сильное значение, поскольку влага и/или влажность обычно присутствуют во время изготовления, обработки, упаковки, хранения, транспортировки и применения составов.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению можно получать с помощью безводных или содержащих небольшое количество влаги ингредиентов и в условиях с низким содержанием влаги или с низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, являются предпочтительно безводными, если ожидается значительный контакт с влагой и/или влажностью при изготовлении, упаковке и/или хранении.

Безводную фармацевтическую композицию следует получать и хранить так, чтобы ее безводная природа сохранялась. Следовательно, безводные композиции предпочтительно упаковывают с помощью материалов, известных как предотвращающие воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы из фармакологических справочников. Примеры подходящих упаковок включают без ограничения, герметично запаянные упаковки из фольги, пластмассовые упаковки, контейнеры для стандартных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

Данное изобретение также охватывает фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или более соединений, которые снижают скорость, с которой активный ингредиент будет разлагаться. Такие соединения, которые называются в данном документе "стабилизаторами", включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы для регулирования pH или солевые буферы.

Аналогично количествам и типам вспомогательных веществ, количества и конкретные типы активных ингредиентов в лекарственной форме могут отличаться в зависимости от факторов, таких как без ограничения путь, которым ее вводят пациентам. Однако типичные лекарственные формы, представленные в данном документе, предусмотрены в количестве в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки, при условии приема одной дозы в сутки по утрам, но предпочтительно в виде разделенных доз в течение дня. Более конкретно, суточная доза вводится дважды в сутки разделенными на равные части дозами. В частности, диапазон суточной дозы может составлять от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг в сутки, более конкретно от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг в сутки. При лечении пациента терапия может начинаться с более низкой дозы, вероятно, от приблизительно 1 мг до приблизительно 25 мг, и повышаться при необходимости до значения от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг в сутки либо в виде одной дозы, либо в виде разделенных доз, в зависимости от общей реакции пациента.

Лекарственные формы для перорального применения. Фармацевтические композиции по настоя-

шему изобретению, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных лекарственных форм, таких как без ограничения таблетки (например, жевательные таблетки), каплеты, капсулы и жидкости (например, сиропы с ароматизаторами). Такие лекарственные формы содержат заранее определенные количества активных ингредиентов и их можно получать способами фармацевтики, хорошо известными специалистам в данной области. См. в целом Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Обычные лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению получают объединением активного(-ых) ингредиента(-ов) в однородной смеси по меньшей мере с одним вспомогательным веществом согласно обычным методикам фармацевтического составления. Вспомогательные вещества могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Например, вспомогательные вещества, подходящие для применения в лекарственной форме для перорального применения в виде жидкости или аэрозоля, включают без ограничения воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры вспомогательных веществ, подходящих для применения в твердых лекарственных формах для перорального применения (например, порошках, таблетках, капсулах и каплетах), включают без ограничения крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие и дезинтегрирующие средства.

Из-за простоты их введения таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными стандартными лекарственными формами для перорального применения, в случае которых используют твердые вспомогательные вещества. При необходимости таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных водных или неводных методик. Такие лекарственные формы можно получать любым из фармацевтических способов. Как правило, фармацевтические композиции и лекарственные формы получают путем равномерного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонкодисперсными твердыми носителями или и тем, и другим, и затем, при необходимости, формования продукта в требуемый вид.

Например, таблетку можно получать путем прессования или формования. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активных ингредиентов в свободнотекущей форме, таких как порошки или гранулы, необязательно смешанных с вспомогательным веществом. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Примеры вспомогательных веществ, которые можно применять в лекарственных формах для перорального применения по настоящему изобретению, включают без ограничения связующие, наполнители, дезинтегрирующие средства и смазывающие вещества. Связующие, подходящие для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают без ограничения кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, № 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры наполнителей, подходящих для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в данном документе, включают без ограничения тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинированный крахмал и их смеси. Связующее или наполнитель в фармацевтических композициях по настоящему изобретению обычно представлены в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 99 вес.% фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают без ограничения материалы, продаваемые как AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (доступные от FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Маркус Хук, Пенсильвания), и их смеси. Конкретное связующее является смесью микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия, продаваемой как AVICEL RC-581™. Подходящие безводные или содержащие низкое количество влаги вспомогательные вещества или добавки включают AVICEL-PH-103™ и Starch 1500 LM™.

Дезинтегрирующие средства используют в композициях по настоящему изобретению для обеспечения таблеток, которые распадаются под воздействием водной среды. Таблетки, которые содержат слишком большое количество дезинтегрирующего средства, могут разлагаться при хранении, тогда как те, которые содержат слишком малое количество, могут не разлагаться с желаемой скоростью или при желаемых условиях. Таким образом, достаточное количество дезинтегрирующего средства, которое не является ни слишком большим, ни слишком малым, чтобы неблагоприятным образом изменять высвобождение активных ингредиентов, следует использовать для получения твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению. Количество используемого дезинтегрирующего

шего средства изменяется в зависимости от типа состава и явно очевидно специалисту в данной области техники. Типичные фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 вес.% дезинтегрирующего средства, в частности от приблизительно 1 до приблизительно 5 вес.% дезинтегрирующего средства.

Дезинтегрирующие средства, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах по настоящему изобретению, включают без ограничения агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллезу натрия, кросповидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, предварительно желатинированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах по настоящему изобретению, включают без ограничения стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL 200™, изготовленный W.R. Grace Co., Балтимор, Мэриленд), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (произведенный Degussa Co., Планд, Техас), CAB-O-SIL™ (пирогенный диоксид кремния, продаваемый Cabot Co., Бостон, Массачусетс) и их смеси. В случае использования смазывающих веществ обычно используются в количестве менее чем приблизительно один весовой процент фармацевтических композиций или лекарственных форм, в которые они включены.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением Кристаллические формы, содержащие соль тебипенема пивоксила, представленные в данном документе, можно вводить с помощью средств с контролируемым высвобождением или с помощью устройств доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают без ограничения таковые, описанные в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123 и 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 и 5733566, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Такие лекарственные формы можно использовать для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с применением, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения требуемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области техники, включая описанные в данном документе, можно легко выбирать для использования с активными ингредиентами по настоящему изобретению. Данное изобретение, таким образом, охватывает единичные стандартные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как без ограничения таблетки, капсулы, гелевые капсулы и каплеты, которые адаптированы для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель, состоящую в улучшении лекарственной терапии относительно таковой, которая достигается их аналогами без контролируемого высвобождения. В идеальном случае применение оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется тем, что используется минимальное количество лекарственного вещества для лечения или контроля состояния в течение минимального периода времени. Преимущества составов с контролируемым высвобождением включают длительную активность лекарственного средства, сниженную частоту дозирования и повышенное соблюдение больным режима и схемы лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением можно использовать для влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и, таким образом, можно влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

Большинство составов с контролируемым высвобождением разработано для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро вызывает требуемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для сохранения этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Для поддержания этого постоянного уровня лекарственного средства в организме лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая будет заменять количество лекарственного средства, которое метаболизировалось и вывелось из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать различными условиями, включая без ограничения pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

Лекарственные формы для парентерального применения. Лекарственные формы для парентерального применения можно вводить пациентам различными путями, включая без ограничения подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и внутриаартериальный. Поскольку их

введение обычно обходит естественные защитные механизмы пациентов от загрязнителей, лекарственные формы для парентерального применения предпочтительно являются стерильными или могут быть простерилизованы перед введением пациенту. Примеры лекарственных форм для парентерального применения включают без ограничения растворы, готовые для инъекции, сухие продукты, готовые для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемой среде-носителе для инъекции, суспензии, готовые для инъекции, и эмульсии.

Подходящие среды-носители, которые можно использовать для обеспечения лекарственных форм для парентерального применения по настоящему изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают без ограничения воду для инъекций USP; водные среды-носители, такие как без ограничения физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера, раствор декстрозы, раствор декстрозы и хлорида натрия и молочнокислый раствор Рингера; смешиваемые с водой среды-носители, такие как без ограничения этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды-носители, такие как без ограничения кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристан и бензилбензоат.

Соединения, которые повышают растворимость одного или более активных ингредиентов, раскрытых в данном документе, можно также включать в лекарственные формы для парентерального применения по настоящему изобретению.

Лекарственные формы для трансдермального, местного и чресслизистого применения. Лекарственные формы для трансдермального, местного и чресслизистого применения по настоящему изобретению включают без ограничения офтальмологические растворы, спреи, аэрозоли, кремы, лосьоны, мази, гели, растворы, эмульсии, суспензии или другие формы, известные специалисту в данной области техники. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 и 1990) и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лекарственные формы, подходящие для лечения слизистой ткани в ротовой полости, можно составлять в виде жидкостей для полоскания рта или гелей для перорального применения. Кроме того, лекарственные формы для трансдермального применения включают пластыри "резервуарного типа" или "матричного типа", которые можно наносить на кожу и носить в течение конкретного периода времени для обеспечения проникновения желаемого количества активных ингредиентов.

Подходящие вспомогательные вещества (например, носители и разбавители) и другие материалы, которые можно использовать для обеспечения лекарственных форм для трансдермального, местного и чресслизистого применения, охваченных данным изобретением, хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и зависят от конкретной ткани, на которую будут наносить данную фармацевтическую композицию или лекарственную форму. С учетом этого типичные вспомогательные вещества включают без ограничения воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристан, изопропилпальмитат, минеральное масло и их смеси для получения лосьонов, настоек, кремов, эмульсий, гелей или мазей, которые являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми. Увлажняющие средства или смачивающие средства также при необходимости можно добавлять в фармацевтические композиции и лекарственные формы. Примеры таких дополнительных ингредиентов хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 и 1990).

В зависимости от конкретной ткани, подвергаемой лечению, дополнительные компоненты можно использовать до лечения активными ингредиентами по настоящему изобретению, вместе с ним или после него. Например, способствующие проникновению вещества можно использовать для содействия доставке активных ингредиентов к ткани. Подходящие способствующие проникновению вещества включают без ограничения ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; вещества класса Kollidon (повидон, поливидон); мочевины и различные растворимые или нерастворимые в воде сложные эфиры Сахаров, такие как Tween 80TM (полисорбат 80) и Span 60TM (сорбитанмоностеарат).

Значение pH фармацевтической композиции или лекарственной формы или ткани, на которую наносят фармацевтическую композицию или лекарственную форму, можно также регулировать для улучшения доставки одного или более активных ингредиентов. Аналогично, полярность носителя-растворителя, его ионную силу или тоничность можно регулировать для улучшения доставки. Соединения, такие как стеараты, можно также добавлять в фармацевтические композиции или лекарственные формы, чтобы предпочтительно изменять гидрофильность или липофильность одного или более активных ингредиентов, чтобы улучшать доставку. При этом стеараты могут служить в качестве липидной среды-носителя для состава, в качестве эмульгатора или поверхностно-активного вещества и в качестве средства, улучшающего доставку или улучшающего проникновение. Различные кристаллические формы, содержащие активные ингредиенты, можно использовать для дополнительной регуляции свойств полученной композиции.

Наборы. Данное изобретение охватывает наборы, которые при использовании врачом могут упро-

щать введение соответствующих количеств активных ингредиентов пациенту.

Типичный набор по настоящему изобретению содержит единичную лекарственную форму соли тебипенема пивоксила или ее фармацевтически приемлемую кристаллическую форму или пролекарство на ее основе и единичную лекарственную форму второго активного ингредиента. Примеры второго активного ингредиента включают без ограничения перечисленные в данном документе.

Наборы по настоящему изобретению могут также содержать устройства, которые используют для введения активного ингредиента(-ов). Примеры таких устройств включают без ограничения, шприцы, капельницы, пластыри и ингаляторы.

Наборы по настоящему изобретению могут также содержать фармацевтически приемлемые среды-носители, которые можно использовать для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предусмотрен в кристаллической форме, которую необходимо разводить для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер с подходящей средой-носителем, в которой активный ингредиент можно растворять для получения стерильного раствора без частиц, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых сред-носителей включают без ограничения воду для инъекций USP; водные среды-носители, такие как без ограничения физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера, раствор декстрозы, раствор декстрозы и хлорида натрия и молочнокислый раствор Рингера; смешиваемые с водой среды-носители, такие как без ограничения этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды-носители, такие как без ограничения кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Настоящее изобретение включает способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую соль тебипенема пивоксила согласно фиг. 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14 или 16. Способ может включать введение кристаллической соли тебипенема пивоксила, при этом композиция содержит активное средство в дополнение к кристаллической соли тебипенема пивоксила. Способ может включать введение кристаллической соли тебипенема пивоксила пациенту вместе с активным средством. Активное средство может представлять собой антибиотик. Бактериальная инфекция может представлять собой инфекцию, вызываемую грамотрицательными бактериями, такую как инфекция, вызываемая *E. coli*, инфекция, вызываемая *Klebsiella pneumoniae*, инфекция, вызываемая *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, инфекция, вызываемая *Neisseria gonorrhoeae*, или инфекция, вызываемая *Yersinia pestis*.

Конкретные способы по настоящему изобретению могут включать введение дополнительного терапевтического средства, такого как без ограничения противовоспалительные лекарственные средства, антигистаминные средства и противоотечные средства. Примеры таких дополнительных терапевтических средств включают без ограничения антигистаминные средства, включая без ограничения этаноламины, этилендиамины, пиперазины и фенотиазины; противовоспалительные лекарственные средства; NSAIDS, включая без ограничения аспирин, салицилаты, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, этодолак, фенаматы, толметин, кеторолак, диклофенак, ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, производные пиразолона; и стероиды, включая без ограничения кортикостероиды и аденокортикостероиды.

Как указано выше, некоторые кристаллические формы, содержащие соль тебипенема пивоксила, можно использовать в лечении или предупреждении широкого диапазона бактериальных инфекций. Величина профилактической или терапевтической дозы конкретного активного ингредиента по настоящему изобретению при остром или хроническом лечении заболевания или состояния может изменяться в зависимости от природы и тяжести заболевания или состояния и пути, которым активный ингредиент вводят. Доза и, вероятно, частота введения дозы, будет также изменяться в соответствии с возрастом, весом тела и реакцией конкретного пациента. Подходящие режимы дозирования легко могут быть выбраны специалистами в данной области техники с учетом таких факторов. Как правило, рекомендованный диапазон суточных доз для состояний, описанных в данном документе, находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки, при условии приема одной дозы в сутки, предпочтительно в виде разделенных доз в течение дня. Более конкретно, суточная доза вводится дважды в сутки разделенными на равные части дозами. В частности, диапазон суточной дозы может составлять от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг в сутки, более конкретно от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг в сутки. В частности, суточную дозу можно вводить в 5, 10, 15, 20, 25, 50 или 100 мг лекарственных формах. При лечении пациента терапия будет начинаться с более низкой дозы, вероятно, от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг, и повышаться при необходимости до значения от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг в сутки либо в виде одной дозы, либо в виде разделенных доз, в зависимости от общей реакции пациента. Альтернативно, суточная доза составляет от 0,01 до 100 мг/кг.

В некоторых случаях может быть необходимым использование доз активного ингредиента вне диапазонов, раскрытых в данном документе, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Кроме того, следует отметить, что врач или лечащий врач будет знать как и когда прервать, отрегулировать

вать или закончить терапию в ответ на реакцию конкретного пациента.

Как указано выше, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также содержать фармацевтически приемлемый носитель, который может представлять собой любое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как связующее, наполнитель, смазывающее вещество, растворитель, дезинтегрирующее средство или покрытие. Примеры фармацевтически приемлемого носителя представлены выше.

Кристаллическая соль тебипенема пивоксила обычно находится в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве. При использовании в данном документе "терапевтически эффективное количество" (или доза) представляет собой количество, которое при введении пациенту приводит к видимому улучшению для пациента. Будет очевидно, что терапевтически эффективное количество будет зависеть от конкретного пациента, показаний, по которым его вводят, а также эффектов любых совместно вводимых лекарственных средств.

Как также указано выше, в варианте осуществления композиция может быть подходящей для фармацевтического применения и может быть в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может иметь любую подходящую форму и может представлять собой таблетку, капсулу, раствор, суспензию или их комбинацию.

Фармацевтическую композицию можно использовать для лечения нарушения, например, бактериальной инфекции. Терапевтические способы, представленные в данном документе, можно использовать для лечения существующего нарушения или для предупреждения, снижения тяжести или задержки начала нарушения у пациента. Альтернативно, или в дополнение, соединения, представленные в данном документе, можно вводить пациенту для предупреждения инфекции у здорового пациента. Пациенты включают людей, одомашненных животных (питомцев, например, собак) и сельскохозяйственных животных. Способ лечения нарушения может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции могут быть упакованы или использоваться для изготовления медикамента для лечения. Упакованные фармацевтические препараты включают контейнеры, содержащие терапевтически эффективное количество кристаллической соли тебипенема пивоксила, и могут также включать маркировку (например, инструкции), указывающую, как содержащаяся композиция должна использоваться для лечения нарушения.

Настоящее изобретение далее продемонстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие.

Примеры

Инструментальные методики.

Следующие инструментальные методики используют для анализа всех кристаллических форм, если не указано иное.

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD).

Рентгеновские порошковые дифрактограммы получали на дифрактометре Bruker D8 с использованием Cu K α -излучения (40 кВ, 40 мА), гониометра θ -2 θ и дивергенции V4 и принимающих щелей, монохроматора Ge и детектора Lynxeye. Проверяли работу прибора с помощью сертифицированного стандарта корунда (NIST 1976). Программное обеспечение, используемое для сбора данных, представляло собой Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1, и данные анализировали и представляли с помощью Diffrac Plus EVA v15.0.0.0. Образцы обрабатывали при условиях окружающей среды в виде плоских пластин, используя порошок в том виде, в котором получали. Образец аккуратно упаковывали в полость, прорезанную в отполированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510). Образец вращали в его собственной плоскости при анализе. Подробности сбора данных: угловой диапазон: 2-42° 2 θ , размер шага: 0,05° 2 θ и время сбора данных: 0,5 с/шаг. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) DSC проводили с помощью дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q100, оборудованного автоматическим пробоотборником и системой охлаждения при продувке 40 мл/мин N₂. Термограммы DSC получали при 5°С/мин в обжатых емкостях из Al.

Данные DSC также получали на TA Instruments Q2000, оборудованном 50-позиционным автодозатором. Калибровку для теплоемкости проводили с помощью сапфира, а калибровку для энергии и температуры проводили с помощью сертифицированного индия. Обычно 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевой емкости с точечными отверстиями нагревали при 10°С/мин от 25 до 300°С. Поддерживали продувку сухим азотом при 50 мл/мин над образцом.

Термогравиметрический анализ (TGA).

Термограммы TGA получали с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments Q500, оборудованного 16-позиционным автодозатором, при продувке 40 мл/мин N₂ при 5°С/мин в емкостях из Pt или Al. Прибор калибровали по температуре с помощью сертифицированного алюминия и никеля. Как правило, 5-10 мг каждого образца загружали в алюминиевую емкость для DSC с предварительно определенным весом и нагревали при 10°С/мин от температуры окружающей среды до 300°С. Поддерживали продувку азотом при 60 мл/мин над образцом.

Жидкостная хроматография под высоким давлением (HPLC).

Анализ на чистоту проводили в системе Agilent HP1100 Series, оборудованной детектором на диодной матрице, и с использованием программного обеспечения ChemStation vB.04.03 с применением способа А или способа В, как подробно представлено ниже.

Таблица А. Способ А HPLC для определения химической чистоты			
Параметр	Значение		
Тип способа	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Получение образца	0,5 мг/мл в ацетонитриле		
Колонка	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Температура колонки (°C)	25		
Впрыскивание (л)	3 или 5		
Длина волны, полоса пропускания (нм)	255, 90		
Расход (мл/мин.)	2		
Фаза А	0,1% TFA в воде		
Фаза В	0,085% TFA в ацетонитриле		
График	Время (мин.)	% фазы А	% фазы В
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Анализ HPLC проводили согласно способу В на системе Agilent HP1100/1200, оборудованной детектором на диодной матрице и с помощью программного обеспечения Chemstation. Анализ проводили с помощью колонки с обращенной фазой Agilent LiChrospher 100 RP-18, 5 мкм, 250×4 мм, при изократических условиях при температуре окружающей среды. Перед впрыскиванием концентрация образца составляла приблизительно 0,5 мг/мл в смеси ацетонитрил-вода 1:1 (объем к объему) и объем впрыскивания составлял 10 мкл. Подвижная фаза представляла собой 68/30/2 (объем/объем/объем) 50 мМ ацетата аммония в воде/ацетонитриле/триэтиламине, рН довели до 3,5 с помощью концентрированной фосфорной кислоты. Расход составлял 0,8 мл/мин, и время работы составляло 15 минут. Обнаружение происходило при длине волны 330 нм.

Протонный ядерный магнитный резонанс (¹H-ЯМР).

Спектры ЯМР собирали на приборе Bruker 400 МГц, оборудованном автодозатором, и регулировали с помощью пульта управления DRX400. Автоматические эксперименты проводили с помощью ICON-NMR v4.0.7, работающего с Topspin v1.3, с использованием стандартных загруженных экспериментов Bruker. Образцы получали с концентрацией 2-5 мг/мл путем растворения в растворителе DMSO-d₆. Автономный анализ проводили с помощью ACD Spectrus Processor 2014.

Сравнительный пример 1. Кристаллическая форма тебипенема пивоксила.

Кристаллическую форму А тебипенема пивоксила получали согласно известным способам. Получали дифрактограмму XRPD кристаллического тебипенема пивоксила (фиг. 18). На дифрактограмме XRPD кристаллического тебипенема пивоксила проявлялись пики, представленные в табл. 1.

Таблица 1. Характеристические углы формы А тебипенема пивоксила (2θ)	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
9,55	29,12
11,00	25,06
12,80	23,14
13,25	21,78
15,40	20,77
17,95	100,00
19,20	20,32
20,35	51,69
21,10	64,79

Таблица 1. Характеристические углы формы А тебипенема пивоксила (2θ)	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
23,85	33,18
25,80	21,78
26,40	20,65
27,75	23,36
28,75	24,27
37,50	25,62

Данные DSC (не представлены) кристаллического тебипенема пивоксила продемонстрировали острую эндотерму при 132,1°C с последующими двумя отдельными экзотермами при 161,8 и 175,9°C. Результаты TGA продемонстрировали постепенное снижение, которое начиналось при приблизительно 109,5°C, и быстрое снижение после 169,2°C. Кристаллический тебипенем пивоксил проявлял приблизительно 2% потерю массы при температуре от 109,5 до 169,2°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ частей на миллион 1,07-1,16 (m, 15 H) 1,19 (s, 1H) 1,98-1,99 (m, 1H) 2,73 (s, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,07 (s, 1H) 3,24 (dd, J=6,25, 2,59 Гц, 1H) 3,27-3,27 (m, 1H) 3,31-3,38 (m, 3H) 3,73 (td, J=6,79, 3,60 Гц, 2H) 3,87 (t, J=7,58 Гц, 2H) 3,91-4,01 (m, 1H) 4,03 (d, J=7,07 Гц, 1H) 4,18 (dd, J=9,35, 2,65 Гц, 1H) 4,27-4,39 (m, 3H) 5,09 (d, J=5,18 Гц, 1H) 5,74 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,89 (d, J=5,94 Гц, 1H) 7,95 (s, 1H).

Сравнительный пример 2. Кристаллическая солевая форма А гидрохлорида (HCL) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Затем кислый исходный раствор (1 M HCl в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение приблизительно 2 часов. Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Этот образец, как обнаружили, имел чистоту 99,5% согласно HPLC (способ А). Дифрактограмма XRPD для этой кристаллической формы представлена на фиг. 19, и перечень пиков представлен в табл. 2.

Кристаллическую соль тебипенема пивоксила HCl такой же формы также получали с эквивалентной чистотой с помощью способа из предыдущего параграфа со следующими изменениями. Тебипенем пивоксил растворяли в EtOH (930 мкл). Затем кислый исходный раствор (1 M HCl в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 2 часов.

Таблица 2. Характеристические углы (2θ) солевой формы А гидрохлорида тебипенема пивоксила

Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
6,2	4,6
7,2	2,8
9,4	17,5
10,9	14,1
12,5	3,5
12,6	7,1
13	7,8
14,1	3,7
15,4	9,9
15,8	2,3
17,9	100
18,1	4,1
19,1	4,8
20,2	29,4
20,9	29,1
21,1	9,2
21,9	1,9
22,1	3,4
22,8	6,1
23,7	12,8

Таблица 2. Характеристические углы (2θ) солевой формы А гидрохлорида тебипенема пивоксила

Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
23,8	10,5
25,2	5,6
25,5	7,1
25,7	4,7
26,1	3,9
26,3	8,5
26,8	3,3
27,1	7,5
27,7	8,4
28,3	3,6
28,6	8,1
29,1	2,7
29,4	3,3
30	5

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А гидрохлорида тебипенема пивоксила (фиг. 20) продемонстрировал широкую эндотерму с началом при 29,4°C и минимумом при 56°C и энтальпией плавления 38 Дж/г. Результаты DSC также продемонстрировали экзотерму с началом разложения при 194,8°C.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 17) продемонстрировали 2,2% потерю массы при

температуре от комнатной температуры до 100°C. Никаких других термических событий не регистрировали до начала разложения при приблизительно 150°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,05-1,18 (m, 15H) 2,08 (s, 1H) 3,28 (dd, J=6,19, 2,65 Гц, 1H) 3,30-3,41 (m, 2H) 3,42-3,42 (m, 1H) 3,61-3,68 (m, 2H) 3,89-4,01 (m, 3H) 4,14-4,27 (m, 3H) 4,40-4,50 (m, 1H) 4,69-4,81 (m, 2H) 5,14 (br s, 1H) 5,75 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 10,46 (s, 1H).

¹H-ЯМР и HPLC повторяли после 1 недели хранения при 40°C/75% относительной влажности. Кристаллическую форму А гидрохлорида тебипенема пивоксила получали и определяли как имеющую чистоту 98,9% согласно HPLC.

Пример 1. Кристаллическая соль этансульфоната тебипенема пивоксила (ESA).

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл), затем кислый исходный раствор (1 М этансульфонатную кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear (Cambridge Reactor Design) в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение ~2 часов. Осаждения не наблюдали. Затем образец охлаждали при 0,5°C/мин до -15°C при 0,5°C/мин и хранили при -20°C в течение 2 дней. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-метилбутиловый эфир, TBME) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин пока не образовывался осадок в соотношении 10:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут.

Спектры XRPD для кристаллической формы А этансульфоната тебипенема пивоксила представлены на фиг. 1. На дифрактограмме XRPD для этой кристаллической формы проявлялись характеристические пики, указанные в табл. 3. Образец кристаллической формы А соли этансульфоната тебипенема пивоксила (эзилата) определяли как имеющий чистоту 98,9% согласно HPLC, способ А.

Анализы XRPD и HPLC проводили снова через одну неделю хранения при 40°C, 75% относительной влажности. Спектры XRPD были по сути неизменными, однако, образец, как обнаружили, имел по сути низкую чистоту, составляющую 80,7% согласно HPLC, способ А.

Таблица 3. Характеристические углы (2θ) солевой формы А этансульфоната тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
5,7	23,7
8,8	12,8
9,6	29,5
10,8	45,5
12,4	29,8

Таблица 3. Характеристические углы (2θ) солевой формы А этансульфоната тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
13,7	32,5
15,1	84,4
16,9	87,1
17,8	23
18,4	29,8
18,7	41,6
19,0	100
19,3	46,1
20,0	22
20,3	55,5
21,0	40
21,8	23,6
22,1	89,5
22,4	14,9
23,0	29,4
23,4	16,4
24,9	11,8
25,2	16,4
25,9	30
26,2	17,1
26,5	19,1
26,8	19,1
27,2	17
27,9	48,7
28,6	15,8
29,2	16,3
29,7	16,5

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А этансульфоната тебипенема пивоксила (фиг. 2) продемонстрировал широкую эндотерму с началом при $70,8^{\circ}\text{C}$ с двумя минимумами, первым при $90,7^{\circ}\text{C}$ и вторым при приблизительно 108°C , с энтальпией плавления 116 Дж/г для первого минимума и 19 Дж/г для второго. Разложение происходит при температуре свыше 150°C для этой формы.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 2) продемонстрировали постепенное разложение при температуре от комнатной температуры до 110°C с $2,9\%$ потерей массы. Никаких других термических событий не регистрировали до начала разложения, начинающегося при приблизительно 150°C .

^1H -ЯМР (400 МГц , DMSO-d_6) δ части на миллион $1,05 \text{ (t, } J=7,45 \text{ Гц, } 3\text{H})$ $1,07\text{--}1,16 \text{ (m, } 15\text{H})$ $2,35 \text{ (q, } J=7,37 \text{ Гц, } 2\text{H})$ $3,07 \text{ (s, } 1\text{H})$ $3,28 \text{ (dd, } J=6,13, 2,72 \text{ Гц, } 1\text{H})$ $3,34 \text{ (s, } 17\text{H})$ $3,60\text{--}3,68 \text{ (m, } 2\text{H})$ $3,93 \text{ (br t, } J=7,52 \text{ Гц, } 3\text{H})$ $4,12\text{--}4,17 \text{ (m, } 1\text{H})$ $4,19 \text{ (br d, } J=9,47 \text{ Гц, } 2\text{H})$ $4,21\text{--}4,24 \text{ (m, } 1\text{H})$ $4,40\text{--}4,49 \text{ (m, } 1\text{H})$ $4,68\text{--}4,77 \text{ (m, } 2\text{H})$ $5,11 \text{ (br d, } J=4,80 \text{ Гц, } 1\text{H})$ $5,75 \text{ (d, } J=5,81 \text{ Гц, } 1\text{H})$ $5,88 \text{ (d, } J=5,94 \text{ Гц, } 1\text{H})$ $10,11 \text{ (br s, } 1\text{H})$. Результаты ^1H -ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали $1,0$ экв. противоиона эзилата.

Пример 2. Кристаллическая солевая форма А кетоглутарата (КТГ) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Затем кислый исходный раствор (1M яблочную кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C , 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов ($0,25^{\circ}\text{C/мин}$) и выдерживали при 5°C в течение ~ 2 часов. Осаждения не наблюдали, поэтому образец охлаждали до -15°C при $0,5^{\circ}\text{C/мин}$ и хранили при -20°C в течение 2 дней. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-

метилбутиловый эфир, ТВМЕ) при перемешивании при 20°C, 500 об./мин в соотношении 10:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). После перемешивания в течение 24 часов образовывался осадок, который отфильтровывали с помощью фритованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут.

Спектры XRPD для кристаллической солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила представлены на фиг. 3. На дифрактограмме XRPD для этой кристаллической формы проявлялись характеристические пики, указанные в табл. 4. Образец кристаллической формы А соли кетоглутарата тебипенема пивоксила определяли как имеющий чистоту 94,5% согласно HPLC, способ А.

Делали попытку повторить анализы XRPD и HPLC через одну неделю хранения при 40°C, 75% относительной влажности. После хранения спектры XRPD не могли быть получены, поскольку образец перешел в жидкое состояние.

Таблица 4. Характеристические углы (2 θ) солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
5,4	21,1
8,6	42,6
9,8	18,6
10,4	11
10,7	13,7
12,7	36,5
13,2	27
13,5	51,7
14,0	30,1
16,2	42,8
17,0	80,6
17,2	100,0
17,7	82,9
18,0	16,5
18,7	59,1
18,9	28,3
19,4	25,1
19,6	58,3
20,0	77,8
20,7	37
21,1	64,2
21,6	39,7
21,8	29
22,7	28,5
23,0	37
23,6	56,9
24,6	18,6

Таблица 4. Характеристические углы (2θ) солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
26,7	35,4
27,1	26,3
27,4	22,6
28,3	17,8
28,7	25,2
29,6	18

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А кетоглутарата тебипенема пивоксила (фиг. 4) продемонстрировал широкую эндотерму с началом при 36,6°C и с минимумом при 57,0°C с энтальпией плавления 10 Дж/г, вторую эндотерму с началом при 106,5°C и минимумом при 117,0°C с теплотой плавления 12 Дж/г и экзотерму с пиком при 126,4°C при разложении.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 4) продемонстрировали 0,7% потерю массы при температуре от комнатной температуры до 75°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ части на миллион 1,06-1,17 (m, 16H) 2,45 (t, J=6,63 Гц, 2H) 2,85 (br t, J=6,25 Гц, 2H) 2,97-2,97 (m, 1H) 3,24-3,27 (m, 2H) 3,28-3,40 (m, 21H) 3,43 (s, 4H) 3,81-3,92 (m, 4H) 3,93-4,00 (m, 1H) 4,18 (dd, J=9,47, 2,65 Гц, 1H) 4,31-4,38 (m, 1H) 4,44 (d, J=8,46 Гц, 2H) 4,98-4,98 (m, 1H) 5,10 (br s, 1H) 5,74 (d, J=5,81 Гц, 1H) 5,89 (d, J=5,94 Гц, 1H). Результаты ^1H -ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали 1,0 экв. противоиона кетоглутарата.

Пример 3. Кристаллическая солевая форма А малеата (MAE) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (J07492, 35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл), затем кислый исходный раствор (1M малеиновую кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение приблизительно 1-2 часов. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-метилбутиловый сложный эфир, TBME) при перемешивании при 20°C, 500 об./мин в соотношении 4:1 антирастворитель: растворитель (об./об.). После перемешивания в течение 24 часов образовывался осадок, который отфильтровывали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут.

Спектры XRPD для кристаллической солевой формы А малеата тебипенема пивоксила представлены на фиг. 5. На дифрактограмме XRPD для этой кристаллической формы проявлялись характеристические пики, указанные в табл. 5. Образец кристаллической формы А соли малеата тебипенема пивоксила определяли как имеющий чистоту 99,3% согласно HPLC, способ А.

Анализы XRPD и HPLC повторяли через одну неделю хранения при 40°C, 75% относительной влажности. Дифрактограмма XRPD продемонстрировала, что форма А превратилась в форму В. Солевая форма В малеата тебипенема пивоксила после хранения имела чистоту 78,6% согласно HPLC, способ А.

Таблица 5. Характеристические углы (2θ) солевой формы А малеата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
8,0	36,9
8,6	22,7
10,8	13,0
11,2	16,7
11,9	16,4
12,2	20,1
12,6	58,2
15,0	43,6
15,4	44,6
15,7	42,0
16,9	36,5
18,2	37,4
18,7	100
19,4	43,9
19,9	66,0
20,4	44,0
21,2	33,9

Таблица 5. Характеристические углы (2θ) солевой формы А малеата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
22,5	24,4
23,1	20,6
24,2	24,4
24,8	51,0
25,7	37,8
26,5	41,4
27,5	17,8
28,3	21,0

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А малеата тебипенема пивоксила (фиг. 6) продемонстрировал широкую эндотерму плавления с началом при 50,6°C с минимумом при 74,3°C с энтальпией плавления 53 Дж/г, вторую эндотерму с началом при 103,0°C и минимумом при 110,1°C с энтальпией плавления 32 Дж/г и экзотерму с пиком при 139,5°C перед разложением.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 6) продемонстрировали 3,6 % потерю массы при температуре от комнатной температуры до 100°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ части на миллион 1,06-1,18 (m, 16H) 2,07 (s, 1H) 3,07 (s, 1H) 3,07-3,08 (m, 1H) 3,12-3,12 (m, 1H) 3,27 (dd, J=6,19, 2,78 Гц, 2H) 3,34 (br dd, J=9,28, 7,26 Гц, 5H) 3,60 (t, J=7,52 Гц, 2H) 3,89-4,01 (m, 3H) 4,07-4,22 (m, 3H) 4,38-4,47 (m, 1H) 4,67 (td, J=8,87, 3,85 Гц, 2H) 5,11 (br d, J=5,05 Гц, 1H) 5,75 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 6,05 (s, 2H). Результаты ^1H -ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали 0,97 экв. противоиона малеата.

Пример 4. Кристаллическая солевая форма В малеата (МАЕ) тебипенема пивоксила.

Кристаллическую солевую форму В малеата тебипенема пивоксила получали следующим образом. Тебипенем пивоксил (мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Затем кислый исходный раствор (1М малеиновую кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов (0,25°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 2 часов.

Осаждения не наблюдали. Затем образец охлаждали до -15°C при 0,5°C/мин и хранили при -20°C в

течение 2 дней. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-метилбутиловый эфир, ТБМЕ) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин в соотношении 5:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). Осадок образовывался после перемешивания в течение 24 часов. Осадок отфильтровывали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут.

На дифрактограмме XRPD для этой кристаллической формы проявлялись характеристические пики, указанные в табл. 6.

Спектры XRPD для кристаллической солевой формы В малеата тебипенема пивоксила представлены на фиг. 7. Образец кристаллической формы В соли малеата тебипенема пивоксила определяли как имеющий чистоту 99,3% согласно HPLC, способ А.

Анализы XRPD и HPLC повторяли через одну неделю хранения при 40°C, 75% относительной влажности. Дифрактограмма XRPD продемонстрировала характеристические пики для кристаллической формы В малеата тебипенема пивоксила. Солевая форма В малеата тебипенема пивоксила после хранения имела чистоту 90,2% согласно HPLC, способ А.

Таблица 6. Характеристические углы (2 θ) солевой формы В малеата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
5,5	24
8,9	29,1
10,1	14,7
10,6	10,1
11,0	34,5
12,8	15,7
13,6	25,5
14,3	19,8
14,9	6,8
16,7	28,4
17,0	88,2

Таблица 6. Характеристические углы (2 θ) солевой формы В малеата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
17,2	29,6
17,9	7,4
18,6	41,8
19,0	29,1
19,4	14,5
20,2	32,7
20,5	16,2
20,8	53,9
21,4	100
21,9	25,8
22,2	26,3
23,1	14,5
24,0	43
24,5	11,3
25,1	11,8
25,5	16,3
26,2	16,2
27,5	17,8
28,1	19,1
28,9	16,8
29,6	10,6

Профиль DSC для кристаллической солевой формы В малеата тебипенема пивоксила (фиг. 8) продемонстрировал широкую эндотерму с началом при 40,3°C с минимумом при 65,3°C и энтальпией плавления 77 Дж/г, вторую эндотерму с началом при 114,7°C и минимумом при 119,6°C с энтальпией плавления 25 Дж/г и экзотерму с пиком при 140,3°C перед разложением.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 8) продемонстрировали 4,6 % потерю массы при температуре от комнатной температуры до 100°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион -0,21 - -0,21 (m, 1H) 1,07-1,16 (m, 15H) 3,07 (s, 1H) 3,27 (dd, J=6,19, 2,78 Гц, 2 H) 3,29-3,40 (m, 23H) 3,60 (t, J=7,52 Гц, 2H) 3,89-4,02 (m, 3H) 4,06-4,16 (m, 2H) 4,19 (dd, J=9,54, 2,72 Гц, 1H) 4,37-4,48 (m, 1H) 4,61-4,73 (m, 2H) 5,11 (d, J=5,18 Гц, 1H) 5,75 (d, J=5,81 Гц, 1H) 5,89 (d, J=5,94 Гц, 1H) 6,05 (s, 2 H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали приблизительно 0,92 экв. противоиона малеата.

Пример 5. Кристаллическая солевая форма А малата (MAL) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Кислый исходный раствор (1М яблочную кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение приблизительно 2 часов. Осаждения не наблюдали, поэтому образец охлаждали до -15°C при 0,5°C/мин и хранили при -20°C в течение 2 дней. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-метилбутиловый эфир, ТВМЕ) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин в соотношении 4:1 антирастворитель/растворитель (об./об.). После перемешивания в течение 24 часов образовывался осадок, который отфильтровывали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Дифрактограмма XRPD для кристаллов, полученных согласно этой процедуре, представлена на фиг. 9. Перечень пиков для этой дифрактограммы представлен в табл. 7.

Кристаллическую соль малата тебипенема пивоксила также получали с эквивалентной чистотой с помощью способа из предыдущего параграфа, но со следующими изменениями. Тебипенем пивоксил растворяли в EtOH (930 мкл). Кислый исходный раствор (1М яблочную кислоту в THF) добавляли в 1

моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 2 часов. Образец затем охлаждали до -15°C при 0,2°C/мин и хранили при -20°C в течение 24 часов. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (н-гексан) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин пока не образовывался осадок в соотношении 3:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Данные XRPD для кристаллов, полученных этим методом, представлены на фиг. 10.

Таблица 7. Характеристические углы (2θ) солевой формы А малата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
9,1	22,9
9,3	18,7
11,0	11,4
11,8	25,4
12,3	12,9
12,9	23,6
13,1	21,4
14,4	11,9
14,9	14,2
15,3	35,1
16,0	20,1
16,6	15,9
17,6	89,3
18,5	56,5
19,0	100
19,9	26,6
20,5	81,6
20,8	28,6
21,4	20,6
21,9	37,1
22,2	33,1
23,1	14,9
23,4	16,2
23,9	36,8
24,8	20,4
25,5	17,2
26,0	20,1
26,3	27,1

Таблица 7. Характеристические углы (2θ) солевой формы А малата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
27,7	25,9
28,4	24,4

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А малата тебипенема пивоксила (фиг. 11) про-

демонстрировал эндотерму плавления с началом при 32,1°C с минимумом при 51,1°C и энтальпией плавления 9 Дж/г, со второй эндотермой с началом при 117,0°C и минимумом при 127,6°C с теплотой плавления 23 Дж/г и экзотермой с пиком при 131,6°C с теплотой 44 Дж/г.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 11) продемонстрировали 0,7% потерю массы при температуре от комнатной температуры до 75°C и 0,3% потерю массы при температуре от 75°C до 130°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,07-1,16 (m, 16H) 2,41 (dd, J=15,66, 7,20 Гц, 1H) 2,59 (dd, J=15,60, 5,75 Гц, 1H) 3,07 (s, 1H) 3,25 (dd, J=6,32, 2,65 Гц, 1H) 3,32 (br dd, J=9,35, 7,33 Гц, 5H) 3,39 (t, J=7,52 Гц, 3H) 3,68-3,68 (m, 1H) 3,76-3,83 (m, 2H) 3,88 (t, J=7,58 Гц, 2H) 3,96 (br s, 1H) 4,15-4,18 (m, 1H) 4,15-4,22 (m, 1H) 4,29-4,44 (m, 3H) 5,04-5,04 (m, 1H) 5,09 (br s, 1H) 5,74 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,89 (d, J=5,94 Гц, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали приблизительно 1,09 экв. противоиона малата. XRPD пробовали проводить через одну неделю хранения при 40°C и 75% относительной влажности. Как обнаружили, образец перешел в жидкое состояние в виде оранжевой жидкости. Анализ HPLC после хранения образца не проводили.

Пример 6. Солевая форма В метансульфоната (MSA) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Затем кислый исходный раствор (1M метансульфоновую кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение приблизительно 2 часов. Осаждения не наблюдали, поэтому образец охлаждали до -15°C при 0,5°C/мин и хранили при -20°C в течение 2 дней. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (трет-метилбутиловый эфир, ТВМЕ) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин пока не образовывался осадок в соотношении 3:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Кристаллический материал, полученный с помощью этой процедуры, как определили, имел чистоту 99,5% согласно HPLC, способ А. Дифрактограмма XRPD для этой формы представлена на фиг. 12. Характеристические пики представлены в табл. 8.

Соль MSA также получали в такой же кристаллической форме с эквивалентной чистотой с помощью способа из предыдущего параграфа, но со следующими изменениями. Тебипенем пивоксил растворяли в EtOH (930 мкл). Кислый исходный раствор (1 М метансульфоновую кислоту в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 2 часов. Образец затем охлаждали до -15°C при 0,2°C/мин и хранили при -20°C в течение 24 часов. Раствор переносили в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и медленно добавляли антирастворитель (н-гексан) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин пока не образовывался осадок в соотношении 3:1 антирастворитель:растворитель (об./об.). Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут.

Таблица 8. Характеристические углы (2θ) солевой формы В метансульфоната тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
9,1	10,8
9,6	31,5
10,9	33,8
12,6	24,6
13,9	27
14,6	6,2
15,4	54,5
17,2	90,1
17,5	12,4
18,2	17,2

Таблица 8. Характеристические углы (2θ) солевой формы В метансульфоната тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^\circ$)	Относительная интенсивность (%)
18,4	41,7
18,7	30,7
19,4	100
19,6	66,5
19,8	33,1
20,4	67,1
20,6	20,5
21,5	46,9
21,9	17,1
22,2	99,8
22,9	18
23,6	23,4
24,5	12,2
25,3	11,1
25,6	13,8
26,4	16,3
26,9	22,3
27,1	15,8
27,5	9
27,8	13,1
28,0	24,1
28,6	32,1
29,4	25,8
29,8	13,8

Профиль DSC для кристаллической солевой формы В метансульфоната тебипенема пивоксила (фиг. 13) продемонстрировал эндотерму плавления с началом при 57,8°C с минимумом при 88,5°C и теплотой плавления 105 Дж/г, вторую эндотерму с началом при 175,2°C и минимумом при 177,0°C с теплотой плавления 48 Дж/г перед разложением.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 13) продемонстрировали 2,9% потерю массы при температуре от комнатной температуры до 100°C. Никаких других термических событий не отмечали до начала разложения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ части на миллион 1,07-1,18 (m, 16H) 2,07 (s, 1H) 2,30 (s, 2H) 2,27-2,31 (m, 1H) 3,07 (s, 1H) 3,28 (dd, $J=6,13, 2,59$ Гц, 1H) 3,30-3,46 (m, 6H) 3,61-3,69 (m, 2H) 3,90-4,01 (m, 3H) 4,13-4,28 (m, 3H) 4,40-4,50 (m, 1H) 4,70-4,79 (m, 2H) 5,11 (br s, 1H) 5,75 (d, $J=5,94$ Гц, 1H) 5,88 (d, $J=5,94$ Гц, 1H) 10,12 (br s, 1H). Результаты ^1H -ЯМР (не представлены) соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали приблизительно 1,06 экв. противоиона метансульфоната, если анализ корректировали в отношении растворителя с помощью TGA. XRPD и HPLC проводили через одну неделю хранения при 40°C и 75% относительной влажности. Дифрактограмма XRPD соответствовала чистой кристаллической форме В метансульфоната тебипенема пивоксила. Образец имел чистоту 99,0% согласно HPLC, способ А.

Пример 7. Препаративный синтез солевой формы В метансульфоната (MSA) тебипенема пивоксила HBR.

Тебипенем пивоксил (125 мг) помещали в восемь отдельных сцинтилляционных флаконов объемом 20 мл и растворяли в MeCN (7,5 об., 940 мкл) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки на устройстве Polar Bear. Образец обрабатывали 1 моль-экв. кислого исходного раствора (1M исходным раствором метансульфоновой кислоты в THF) и охлаждали до 5°C. При 5°C осаждение не наблюдали и температуру повышали до 20°C. Затем добавляли антирастворитель (TBME) при перемешивании при 20°C в соотношении 2:1 (соотношение антирастворитель:растворитель (об./об.)) в течение

ние 1 часа. Полученные суспензии фильтровали через фриттованный фильтр, сушили под вакуумом в течение 15 минут и каждый образец анализировали с помощью XRPD. Образцы, которые проявляли структуру XRPD мезилата формы В, объединяли вместе для определения характеристик. Характеристические пики дифрактограммы XRPD представлены в табл. 10.

Таблица 9. Определение характеристик твердой фазы формы В MSA тебипенема пивоксила в увеличенном масштабе	
Получали с помощью	Добавление антирастворителя при 20°C (TBME:MeCN, 2:1)
XRPD	Кристаллическая форма В мезилата
¹ H-ЯМР	Результаты ¹ H-ЯМР соответствуют структуре. ~1,03 экв. мезилата, ~0,03 экв. ACN
Анион IC (экв.)	0,97 (не корректировали в отношении растворителя)
HPLC, способ В	99,4%
Анализ GVS (гравиметрической сорбции пара) и XRPD после GVS	Образец гигроскопичен. 6,2% поглощения от 0 до 90% RH. Изотерма демонстрирует ступенчатое изменение от 0 до 10% RH (3,0 вес. %) и от 80 до 90% RH (1,4 вес. %) Никакого изменения в XRPD после GVS.
DSC	Широкая эндотерма при 68,8°C (начало), 88 Дж/г. Эндотерма при 140,7°C (начало), 16 Дж/г, перед разложением ~160°C.
TGA	3,5 вес. % потери при температуре от к. т. до 120°C.
KF	3,3% воды, ~ 1 экв. воды
PLM	Кристаллы и частицы, диаметр 10-150 мкм
Анализ XRPD после хранения при 40°C/75% RH и 25°C/97% RH в течение 1-4 недель	Неизменно согласно XRPD через 1 неделю, и при этом представляла собой порошок после 25/97, но после 40/75 представляла собой смолу. HPLC через 1 неделю: 40/75: 95,5%, 25/97: 96,5%. Образец переходил в жидкое

Таблица 9. Определение характеристик твердой фазы формы В MSA тебипенема пивоксила в увеличенном масштабе	
	состояние в течение 2 недель
VT-XRPD на C2	Некоторые изменения при нагревании до 100°C. Образец разлагался ~160°C

Таблица 10. Перечень пиков для дифрактограммы XRPD солевой формы В MSA	
Угол (2-тета°)	Интенсивность (%)
9,1	6,7
9,7	17,9
10,9	19,6
12,6	16,7
13,9	15,9
15,4	35
17,2	52,1
17,5	8,8
18,2	14
18,4	19,9
18,7	18,1
19,4	100
19,6	40,2
19,8	20,9
20,4	36,2
21,5	25,3
21,9	8,4
22,2	45,1
22,9	10,1
23,6	11,6
24,5	6,2
25,3	6,3
25,5	8,2
26,5	8,3
26,8	12,4
27,5	5,5
28	10,5
28,6	16,4
29,3	11,3

Пример 8. Солевая форма С метансульфоната (MSA) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (1 г) растворяли в MeCN (8 об., 8 мл) и 1 добавляли моль-экв. кислого исходного раствора (1 М метансульфоновой кислоты в THF, 2 мл) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин. Затем добавляли антирастворитель (TBME) в соотношении 2:1 (соотношение антирастворитель:растворитель (об./об.)) и начинал образовываться осадок. Дополнительный антирастворитель добавляли до соотношения 5:1 и затем осадок охлаждали до 0°C при 0,2°C/мин. При достижении 0°C образец удаляли и быстро охлаждали в бане из сухого льда/ацетона с завершением осаждения. Твердое вещество отфильтровывали под вакуумом через воронку Бюхнера и сушили под вакуумом при к.т. в течение 16 часов.

Анализ XRPD полученного твердого вещества продемонстрировал, что материал представлял собой смесь формы С и формы В мезилата. Образец чистой формы С не мог быть получен, следовательно данный образец был дополнительно охарактеризован, как подробно указаны ниже. Дифрактограмма XRPD для формы С+формы В представлена на фиг. 25, и графики DSC и TGA представлены на фиг. 26.

Таблица 11. Определение характеристик твердой фазы формы С + формы В мезилата тебипенема пивоксила	
Получали с помощью	Добавление антирастворителя при 25°C (TBME:MeCN, 2:1)
XRPD	Кристаллическая форма С + форма В мезилата
¹ H-ЯМР	Результаты ¹ H-ЯМР соответствуют структуре, ~1,08 экв. мезилата. Видны следы остаточного MeCN и TBME.
Анион IC (экв.)	1,01 (не корректировали в отношении растворителя)
HPLC, способ В	99,1%
Анализ GVS и XRPD после GVS	Образец гигроскопичен. 10,0% поглощение от 0 до 90% RH с двумя ступенями при 0-10% и 80-90% RH. Обратимое поглощение и потеря. XRPD после GVS показала предвращение в форму В мезилата.
DSC	Широкая эндотерма от 30 до 120°C. Пик при 88,2°C, 75 Дж/г. Образец разлагается ~140°C.
TGA	3,5 вес. % потери при температуре от к. т. до 120°C.
KF	Не проводили
PLM	Не проводили
Анализ XRPD после хранения при 40°C/75% RH и 25°C/97% RH в течение 1-4 недель	Образец переходил в жидкое состояние в виде оранжевой жидкости в течение 1 недели. Не получали данные анализа XRPD
VT-XRPD на C2	Никаких изменений при нагревании. Образец плавится/разлагается при ~140°C

Пример 9. Солевая форма D метансульфоната (MSA) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (30 мг) растворяли в t-BuOH (30 об., 940 мкл) при перемешивании при 50°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки на устройстве Polar Bear. Образец обрабатывали с помощью 1 моль-экв. кислого исходного раствора (1M водн. HBr в THF, 60 мкл), потом замораживали на бане из сухого льда/ацетона и лиофилизировали в течение 16 часов. В полученное белое твердое вещество добавляли THF (30 об., 900 мкл) при перемешивании при 25°C, 500 об./мин. Суспензию нагревали до 50°C, а затем охлаждали до 5°C при 0,2°C/мин и выдерживали при 5°C в течение 12 часов. Аликвоту суспензии фильтровали на 96-луночном фильтровальном блоке Millipore, сушили под вакуумом в течение 10 минут и анализировали с помощью XRPD (отмечали как образец ID_EMP_01). Суспензию перемешивали при 25°C в течение 4 часов и затем фильтровали на 96-луночном фильтровальном блоке Millipore, сушили под вакуумом в течение 10 минут и анализировали с помощью XRPD.

Анализ XRPD алиquotы твердого вещества после охлаждения продемонстрировал, что материал представлял собой форму D мезилата. После выдерживания при 25°C в течение 4 часов анализ XRPD продемонстрировал смесь формы D и формы В мезилата. Образец чистой формы D не мог быть получен путем экспериментов с масштабированием, следовательно данный образец был дополнительно охарактеризован, как подробно показано в табл. 12. XRPD для данной кристаллической формы представлена на фиг. 27.

Таблица 12. Определение характеристик твердой фазы формы D MSA тебипенема пивоксила, определенных из анализов

ХRPD после охлаждения, перед выдерживанием	ХRPD после выдерживания	DSC	TGA	¹ H-ЯМР	HPLC	Хранение при 40°C/75% RH и 25°C/97% RH
Форма D MSA	Форма D + форма B MSA	Широкая эндотерма от 30 до 100°C (начало), 95,4 Дж/г, острая эндотерма при 173,2°C (начало) 41 Дж/г.	3,8 вес. % потер и при температуре от к. т. до 100°C	Соответствует структуре, 0,98 экв. MSA, 0,03 экв. THF	99,6 %	Образец превращался в форму B через 1 неделю при 40°C/75% RH. Чистота: 99,4% через 1 неделю при 40°C/75% RH.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,05-1,18 (m, 16H) 1,76 (br t, J=2,78 Гц, 1H) 2,29 (d, J=1,01 Гц, 3H) 2,48-2,52 (m, 1H) 3,28 (dd, J=6,13, 2,34 Гц, 1H) 3,63 (t, J=7,45 Гц, 2H) 3,89-4,02 (m, 3H) 4,10-4,26 (m, 3H) 4,44 (br s, 1H) 4,66-4,78 (m, 2H) 5,11 (br s, 1H) 5,75 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 10,10 (br s, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу.

Характеристические пики дифрактограммы XRPD указаны в табл. 13, и спектры XRPD представлены на фиг. 27. Профили DSC и TGA для формы B+D представлены на фиг. 28.

Таблица 13. Перечень пиков для дифрактограммы XRPD формы D MSA	
Угол (2-тета°)	Интенсивность (%)
4,3	44,4
7,2	21

8	15,6
8,7	19
11,2	9,8
12,6	17,6
12,9	11,8
13,8	11,6
14,5	10,7
16,1	100
16,7	73,1
17,2	31,1
17,5	20,8
17,8	92,3
18,5	64
19,1	54,3
20	48
20,2	54
20,4	29,8
20,7	51,1
21,3	30,3
21,6	17,2
21,8	17,4
22,3	18,2
23,2	27,8
23,7	19,5
24,6	21,1
25,2	26,9
26,8	22
27,5	13,5

Пример 10. Кристаллическая солевая форма В гидробромида (HBr) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (35 мг) растворяли в MeCN (270 мкл). Противоион (1М исходный раствор HBr в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 0°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 0°C в течение ~2 часов. Полученную суспензию фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Данный материал имел чистоту 99,4% согласно HPLC, способ А. Дифрактограмма XRPD для кристаллической формы В HBr тебипенема пивоксила, полученной этим способом, представлена на фиг. 14, и перечень пиков представлен в табл. 14.

Соль HBr также получали с эквивалентной чистотой с помощью способа из предыдущего параграфа, но со следующими изменениями. Тебипенем пивоксил растворяли в EtOH (930 мкл). Противоион (1 М исходный раствор HBr в THF) добавляли в 1 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до 5°C в течение 2 часов (0,2°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 2 часов.

Таблица 14. Характеристические углы (2θ) солевой формы В НВг тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
9,3	50,6
9,5	10
10,7	19,5
12,6	7,2
13,0	17,9
14,0	10,1
15,2	6
15,7	6,2
17,6	100
18,7	17,5
19,1	9,9
20,0	79,4

Таблица 14. Характеристические углы (2θ) солевой формы В НВг тебипенема пивоксила	
Характеристический угол ($^{\circ}$)	Относительная интенсивность (%)
20,4	13,8
20,8	70,3
21,1	14,4
21,9	10,3
22,6	11,8
23,5	27,2
23,7	11,4
24,9	11,6
25,3	11,5
25,5	17,4
25,8	11,7
26,1	18,4
26,5	10,7
26,8	19,9
27,3	17,1
27,6	16
28,4	19
28,8	13,1
29,4	12,1
29,7	15,2
29,9	8,6

Профиль DSC для кристаллической солевой формы В гидробромида тебипенема пивоксила (фиг. 15) продемонстрировал широкую эндотерму плавления с началом при 32,9°C с минимумом при 66,3°C и теплотой плавления 34,1 Дж/г и экзотерму с началом при 186,8°C с максимумом при 190,8 перед разложением.

Результаты TGA (также представленные на фиг. 15) продемонстрировали 1,9% потерю массы при температуре от комнатной температуры до 100°C. Никаких других термических событий не отмечали до начала разложения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,06-1,18 (m, 15H) 3,28 (dd, J=6,19, 2,65 Гц, 1H) 3,30-3,40 (m, 5H) 3,61-3,69 (m, 2H) 3,90-4,01 (m, 3H) 4,13-4,27 (m, 3H) 4,41-4,50 (m, 1H) 4,69-4,79 (m, 2H) 5,00-5,01 (m, 1H) 5,11 (br s, 1H) 5,75 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 10,11 (s, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали приблизительно 1,04 экв. противоиона гидробромида, если анализ корректировали в отношении растворителя с помощью TGA. XRPD и HPLC проводили через одну неделю хранения при 40°C и 75% относительной влажности. Дифрактограмма XRPD соответствовали чистой кристаллической форме В НВг тебипенема пивоксила. Образец имел чистоту 99,2% согласно HPLC.

Пример 11. Кристаллическая солевая форма С гидробромида (НВг) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (30 мг) растворяли в t-BuOH (940 мкл) при перемешивании при 50°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки на устройстве Polar Bear. Образец обрабатывали с помощью 1 моль-экв. кислого исходного раствора (1 М водн. НВг в THF, 60 мкл), потом замораживали на бане из сухого льда/аcetона и лиофилизировали в течение 16 часов. В полученное белое твердое вещество добавляли 1,2-диметоксиэтан (10 об., 300 мкл) при перемешивании при 50°C. Дополнительное количество растворителя добавляли в конечный объем, составляющий 30 об. (900 мкл), для обеспечения эффективного перемешивания суспензии. Суспензию охлаждали до 5°C при 0,2°C/мин и выдерживали при 25°C в течение 72 часов. Полученную суспензию отфильтровывали на 96-луночном фильтровальном блоке Millipore и сушили под вакуумом в течение 15 минут.

Таблица 15. Определение характеристик твердой фазы формы С НВг тебипенема пивоксила	
XRPD	Кристаллическая форма С
¹ H-ЯМР	Соответствует солевой форме А НВг Нет остаточного растворителя.
HPLC (% AUC)	99,8%
DSC	Нет значительных термических событий до экзотермы в начале
	разложения при 179,5°C (начало).
TGA	0,5 вес. % потери при температуре от к. т. до 140°C, и начало разложения при 181,8°C.
Анализ XRPD после хранения при 40°C/75% RH в течение 1 недели	Неизменно согласно XRPD (форма С). Интенсивность пиков снижалась, что дает возможность предположить снижение кристалличности. Чистота согласно HPLC после хранения = 99,9%
Анион IC	0,92 экв. (не корректировали в отношении растворителя)
GVS и XRPD после GVS	Не проводили

Характеристические пики дифрактограммы XRPD представлены в табл. 16.

Таблица 16. Перечень пиков для дифрактограммы XRPD формы С НВг тебиленема пивоксила	
Угол (2-тета°)	Интенсивность %
4,4	72,6
8,7	15,6
9,3	17,1
12	18,4
13,1	21,4
13,6	11,3
14,2	5,8
15,5	10,4
16,3	29,7
16,5	20,8
17,1	18,1
17,3	21,4
17,6	19,3
18,5	9,6

Таблица 16. Перечень пиков для дифрактограммы XRPD формы С НВг тебиленема пивоксила	
Угол (2-тета°)	Интенсивность %
19,3	14,4
19,7	18,7
20,8	26,1
21	21,4
21,3	20,7
21,7	100
22,2	21,3
22,6	22,2
22,8	11,6
23,5	23,1
24	12,1
24,4	6,5
25,2	17,7
25,5	17,4
26,4	13,8
26,7	15,2
27,4	6,5
28,2	14
28,8	21,3
29	11,8
29,5	18,6
29,7	10,4
30	16,2
30,5	10,1

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,04-1,18 (m, 15H) 3,28 (dd, J=6,00, 2,46 Гц, 1H) 3,30-3,39 (m, 5H) 3,64 (t, J=7,52 Гц, 2H) 3,93 (br t, J=7,52 Гц, 3H) 4,11-4,28 (m, 3H) 4,39-4,51 (m, 1H) 4,66-

4,80 (m, 2H) 5,11 (br d, J=3,92 Гц, 1H) 5,75 (d, J=5,81 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,81 Гц, 1H) 10,10 (s, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу.

Пример 12. Кристаллическая солевая форма D гидробромида (HBr) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (2,5 г) растворяли в минимальном объеме t-BuOH (25 об., 62,5 мл) при перемешивании при 50°C, 600 об./мин с помощью магнитной мешалки на устройстве Polar Bear. Образец обрабатывали с помощью 1 моль-экв. кислого исходного раствора (1 М HBr водн. в THF, 4 мл), потом замораживали на бане из сухого льда/ацетона и лиофилизировали в течение 16 часов. Полученное белое твердое вещество измельчали пестиком в ступке и сушили в вакуумной печи при 60°C 4 ч. После сушки материал (1,2 г) помещали в сцинтилляционный флакон объемом 20 мл и перемешивали с помощью магнитной мешалки в диэтиловом эфире (12,5 об., 15 мл) при 50°C, 500 об./мин 30 минут. Затем образцы охлаждали от 50 до 5°C при 0,2°C/мин, а затем перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Полученную суспензию фильтровали в воронке Бюхнера и сушили под вакуумом в течение 20 минут.

Таблица 17. Определение характеристик твердой фазы формы D HBr тебипенема пивоксила

XRPD	Форма D
¹ H-ЯМР	Соответствует солевой форме B HBr Нет остаточного растворителя.
HPLC (% AUC) Способ B	98,8%
DSC	Широкая эндотерма при температуре от к. т. до 100°C (37,4°C, начало, 5 Дж/г). Экзотерма при разложении при 162,8°C (начало).
TGA	0,5 вес. % потери при температуре от к. т. до 100°C. Других событий до разложения нет.
Анализ XRPD после хранения при 40°C/75% RH или 25°C/97% RH в течение 1 недели	Превращение в форму B HBr в течение 1 недели при 25°C/97% RH, и переход в жидкое состояние при 40°C/75% RH в течение 1 недели.
Анион IC	0,97 экв. Br
KF	0,2% воды
GVS и XRPD после GVS	Образец продемонстрировал изначальное поглощение, составляющее 3,0 вес. %, от 40 до 90% RH, затем обратимое поглощение и потерю. Всего
	4,0-4,5 вес. % поглощения от 0 до 90% RH. XRPD после GVS продемонстрировала смесь формы B и формы D HBr
VT-XRPD	Форма не изменилась ни во время, ни после VT-XRPD
VH-XRPD	Форма не изменилась ни во время, ни после VH-XRPD

Характеристические пики дифрактограммы XRPD указаны в табл. 18, а дифрактограмма XRPD представлена на фиг. 23.

Таблица 18. Перечень пиков для дифрактограммы XRPD формы D HBr	
Угол (2-тета°)	Интенсивность (%)
4,4	61,7
8,3	9,1
8,6	27
8,8	21,1
10,2	5,4
10,9	5,8
13,3	15,1
14,2	36,9
15,6	5,5
16,3	34
16,7	14,4
17,1	25,9
17,3	13,5
17,8	12,7
18	15,4
18,3	19
18,8	29,8
20,7	24,6
21	30,3
21,7	100
22,3	40,3
23	9,7
23,4	9,3
23,9	20,2
24,6	9,4
24,9	12,5
25,2	11,3
26,1	17,7
26,5	14,2
26,8	7,5
27,3	9,4
27,5	9,8
28,6	21,9
28,9	16,5
29,7	10,8

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,04-1,21 (m, 15H) 3,28 (dd, J=5,94, 2,27 Гц, 1H) 3,30-3,52 (m, 4H) 3,65 (t, J=7,52 Гц, 2H) 3,88-4,01 (m, 3H) 4,19 (br dd, J=9,22, 2,02 Гц, 3H) 4,45 (br d, J=5,18 Гц, 1H) 4,66-4,81 (m, 2H) 4,95-5,28 (m, 1H) 5,75 (d, J=5,81 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 10,11 (br s, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу.

Пример 13. Кристаллическая солевая форма А эдизилата (EDSA) тебипенема пивоксила.

Тебипенем пивоксил (30 мг) растворяли в MeCN (320 мкл). Противоион (1 М исходный раствор этандисульфоновой кислоты в THF) добавляли в 0,5 моль-экв. и перемешивали при 25°C, 500 об./мин с помощью магнитной мешалки в устройстве Polar Bear в течение 20 минут. Затем образец охлаждали до

5°C в течение 2 часов (0,25°C/мин) и выдерживали при 5°C в течение ~1 часа. Получали осадок, который фильтровали с помощью фриттованного фильтра и сушили на воздухе на блоке фильтра при условиях окружающей среды в течение 15 минут. Дифрактограмма XRPD для кристаллической формы А эдизилата тебипенема пивоксила, полученной этим способом, представлена на фиг. 16, и перечень пиков представлен в табл. 19. Кристаллический материал, как обнаружили, имел чистоту 94,6% согласно HPLC.

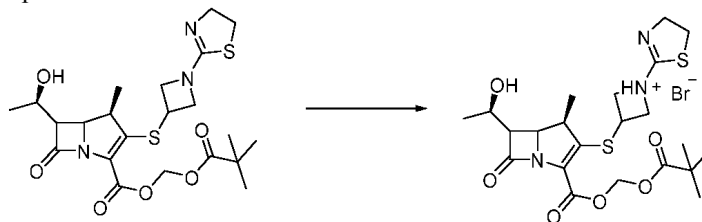
Таблица 19. Характеристические углы (2θ) солевой формы А эдизилата тебипенема пивоксила	
Характеристический угол (°)	Относительная интенсивность (%)
4,1	100
5,0	80,7
7,7	20,9
8,2	52,8
8,5	23,4
9,5	21,2
10,1	27,7
13,1	16,8
13,5	15,1
15,4	22,9
16	22
16,9	27
17,3	32,1
18	37,4
19,1	32,1
20,3	47,6
20,7	46,2
21,2	62,9
22,7	16,6
23,1	25,1
24,5	23,3
25,7	24,6
27,3	31,4
28,8	20,3

Профиль DSC для кристаллической солевой формы А эдизилата тебипенема пивоксила (фиг. 17) демонстрирует широкую эндотерму плавления с началом при 56,3°C с минимумом при 79,3°C и энтальпией плавления 69 Дж/г и небольшую эндотерму с началом при 144,5°C с минимумом при 157,5°C и энтальпией плавления 14 Дж/г.

Результаты TGA для солевой формы А эдизилата тебипенема пивоксила (также представленные на фиг. 17) продемонстрировали 4,0% потерю массы при температуре от комнатной температуры до 160°C. Никаких других термических событий не отмечали до начала разложения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ части на миллион 1,05-1,19 (m, 15H) 2,01-2,08 (m, 1H) 2,07 (s, 1H) 2,61 (s, 2H) 3,27 (dd, J=6,19, 2,78 Гц, 1H) 3,34 (s, 17H) 3,62 (t, J=7,52 Гц, 2H) 3,89-4,01 (m, 3H) 4,09-4,24 (m, 3H) 4,39-4,49 (dd, 1H) 4,70 (td, J=8,87, 4,36 Гц, 2H) 5,11 (d, J=5,18 Гц, 1H) 5,75 (d, J=5,94 Гц, 1H) 5,88 (d, J=5,94 Гц, 1H) 10,12 (br s, 1H). Результаты ¹H-ЯМР соответствовали чистому тебипенему пивоксилу. Наблюдали приблизительно 0,47 эквивалента противоиона эдизилата и 0,24 эквивалента растворителя MeCN. Через три дня хранения при 40°C и 75% относительной влажности, как обнаружили, образец перешел в жидкое состояние.

Пример 14. Препаративный синтез НВг тебипенема пивоксила.



В реакторной колбе объемом 20 л, оборудованной термометром, и капельной воронкой, и механической мешалкой, погруженной в пустую трубу, тебипенем пивоксил (1,00 кг, 2,01 моль, 1,0 экв., с чистотой 99,5% согласно HPLC) растворяли в 8,0 л ацетонитрила. Раствор (полностью прозрачный) переме-

шивали при к. т. В отдельной круглодонной колбе готовили раствор НВг в ацетонитриле. 1,5 л ацетонитрила перемешивали в RBF, затем охлаждали на ледяной бане. При 5°C добавляли 230 мл раствора НВг (48%, водн.) (1,0 экв. НВг относительно тебипенема пивоксила) с такой скоростью, при которой температура не превышала 10°C (~15 мин). Раствор НВг (Т доводили до 0°C перед добавлением) добавляли со скоростью 33 мл мин⁻¹ (требовался всего 1 ч.) в раствор тебипенема пивоксила из 1 л капельной воронки (воронку дополняли при добавлении). После добавления приблизительно 0,5 л раствора НВг, осаждение было очевидным. Смесь охлаждали до 5°C и перемешивали 1 ч. Смесь фильтровали через большой стеклянный фильтр РЗ и осадок промывали с помощью 1 л ацетонитрила при к. т. Осадок на фильтре сушили на фильтре 30 мин, затем перемещали на поднос и сушили под вакуумом с продувкой N₂. Определяли, что гидробромид тебипенема пивоксила (0,970 г, 1,68 моль, выход 83,6%, чистота 99,2% согласно HPLC) был сухим с помощью ЯМР (не показано), и упаковывали в большие 2 л сосуда, и хранили при 2-85°C.

Пример 15. Исследования стабильности.

Результаты анализа солей с применением свободного основания тебипенема пивоксила кратко изложены в табл. 20.

Таблица 20. Результаты анализа солей с применением свободного основания			
Соль	Малат	Малеат	Эзилат
№ примера	Пример 5	Пример 4	Пример 1
HPLC (AUC)	97,3% (способ А) 99,3% (способ В)	99,3% (способ А) 99,8% (способ В)	99,0% (способ А) 99,8% (способ В)
Анализ XRPD и HPLC после хранения при 40°C/75% RH 1 неделю	Переход в жидкое состояние, оранжевая жидкость	Форма В МАЕ 78,6% (способ А)	Форма А ESA (желтое твердое вещество) 80,7% (способ А)

Определение характеристик эдизилатной соли тебипенема пивоксила, полученных из анализов свободной формы в ацетонитриле, кратко изложено в табл. 21.

Таблица 21. Определение характеристик эдизилатной соли тебипенема пивоксила, полученных из анализов свободной формы в ацетонитриле	
HPLC (% , AUC), способ А	94,6%
Анализ XRPD после хранения при 40°C/75% RH 1 неделю	Переход в жидкое состояние (в течение 3 дней)

Таблица 22. Результаты повторных анализов солей с применением свободного основания в ацетонитриле			
№ примера	Пример 4	Пример 2	Пример 1
XRPD	Форма В малеата	Форма А кетоглутарата	Форма А эзилата
Анализ XRPD и HPLC после хранения при 40°C/75% RH в течение 1 недели	Форма В малеата 90,2 % (способ А)	Переход в жидкое состояние	Переход в жидкое состояние/смола

Хотя объект данного изобретения был описан со ссылкой на примерные варианты осуществления, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения и элементы могут быть заменены на их эквиваленты без отклонения от объема раскрытия. Кроме того, многие модификации могут быть сделаны для адаптации конкретной ситуации или материала к принципам настоящего изобретения без отклонения от их основного объема. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение не ограничено конкретными раскрытыми вариантами осуществления, а будет включать все варианты осуществления, попадающие в объем приложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая солевая форма гидробромид тебипенема пивоксила (форма В), характеризующаяся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 9,3, 13,0, 17,6, 20,8, 25,8 и 26,1 +/-0,2 градуса угла 2 θ и/или 10,7, 14,0, 18,7, 20,0, 20,4 и 23,5 +/-0,2 градуса угла 2 θ .

2. Кристаллическая солевая форма гидробромид тебипенема пивоксила по п.1, дополнительно характеризующаяся профилем DSC, как представлено на фиг. 15.

3. Кристаллическая солевая форма гидробромид тебипенема пивоксила по п.1, дополнительно ха-

рактирующаяся профилем DSC, характеризующимся эндотермой с началом при 32,9°C и минимумом при 66,3°C и второй эндотермой с началом при 186,8°C и максимумом при 190,8°C.

4. Кристаллическая солевая форма гидробромида тебипенема пивоксила по п.1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 9,3, 10,7, 13,0, 14,0, 17,6, 18,7, 20,0, 20,8, 23,5 и 26,1 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ .

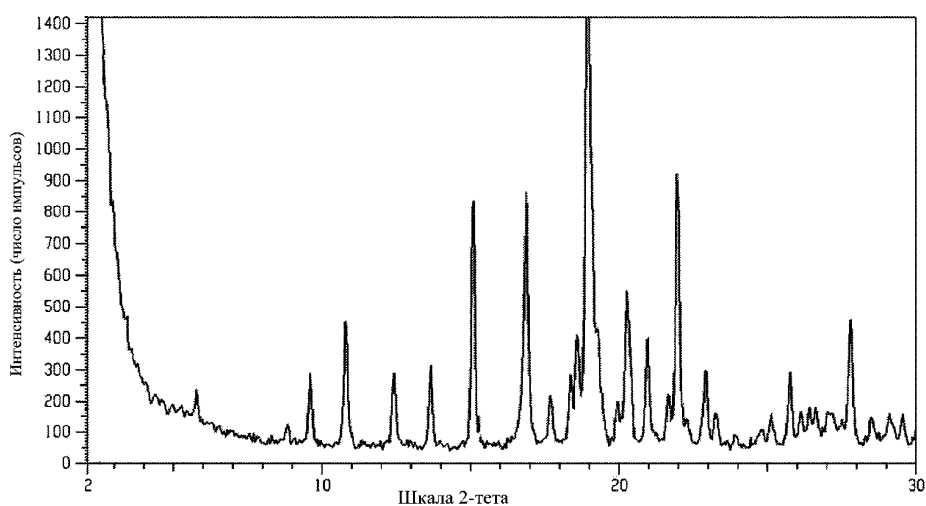
5. Кристаллическая солевая форма гидробромида тебипенема пивоксила по п.1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, полученной с применением источника Cu K α , которая содержит пики при значениях угла 2 θ 9,3, 10,7, 13,0, 14,0, 17,6, 18,7, 20,0, 20,4, 20,8, 23,5 и 26,1 $\pm$ 0,2 градуса угла 2 θ .

6. Фармацевтическая композиция, содержащая гидробромида тебипенема пивоксила и физиологически приемлемый носитель, где гидробромид тебипенема пивоксила составляет по меньшей мере 90% кристаллического гидробромида тебипенема пивоксила по любому из пп.1-5.

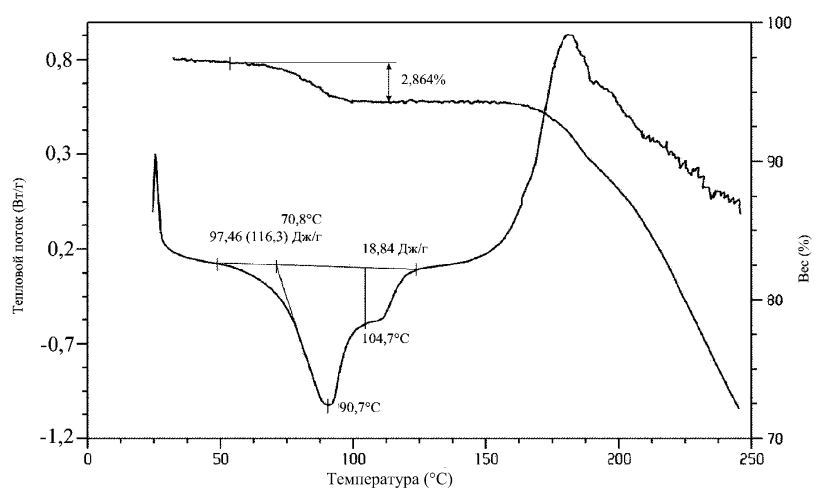
7. Фармацевтическая композиция по п.6, где композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения.

8. Применение кристаллического гидробромида тебипенема пивоксила по любому из пп.1-5 или фармацевтической композиции по любому из пп.6-7 для лечения бактериальной инфекции у пациента.

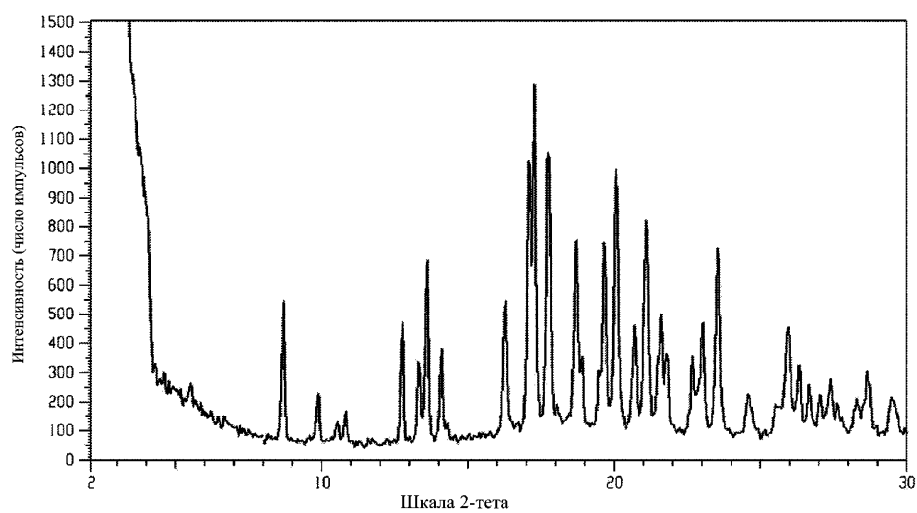
9. Применение по п.8, где бактериальная инфекция представляет собой вызываемую грамотрицательными бактериями инфекцию, вызываемую *E. coli* инфекцию, вызываемую *Klebsiella pneumoniae* инфекцию, вызываемую *Acinetobacter baumannii* инфекцию, вызываемую *Pseudomonas aeruginosa* инфекцию, вызываемую *Neisseria gonorrhoeae* инфекцию, или вызываемую *Yersinia pestis* инфекцию.



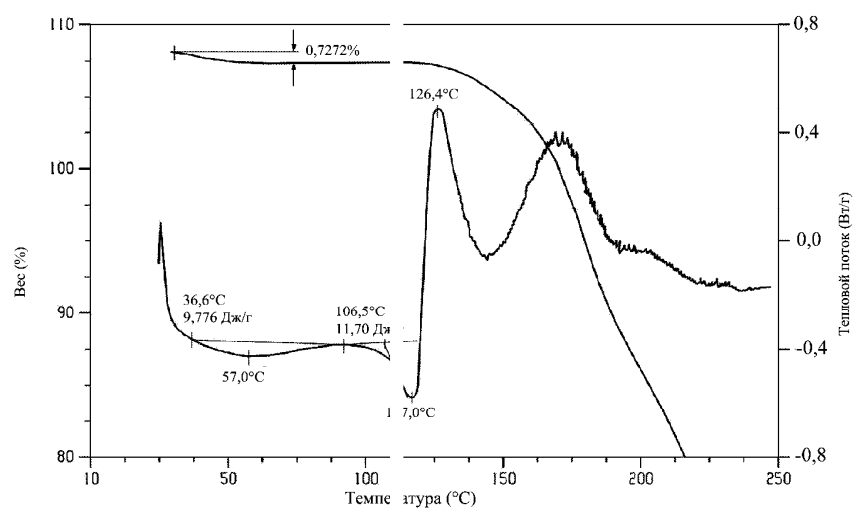
Фиг. 1



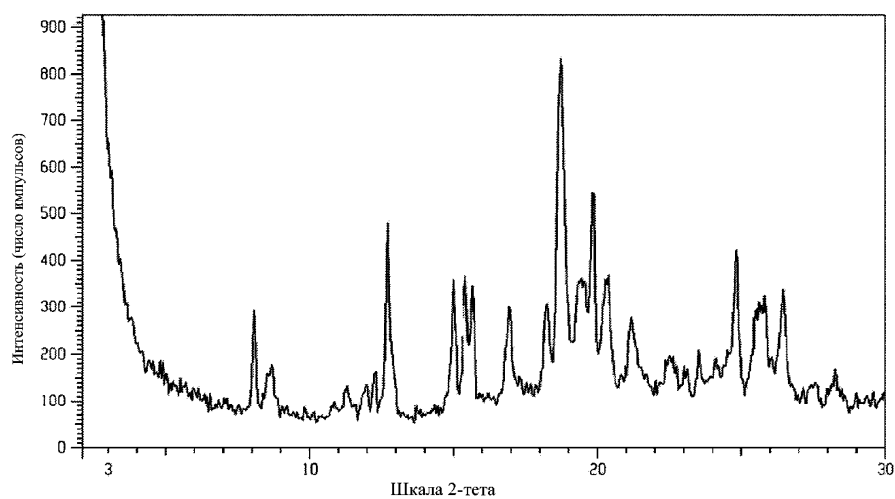
Фиг. 2



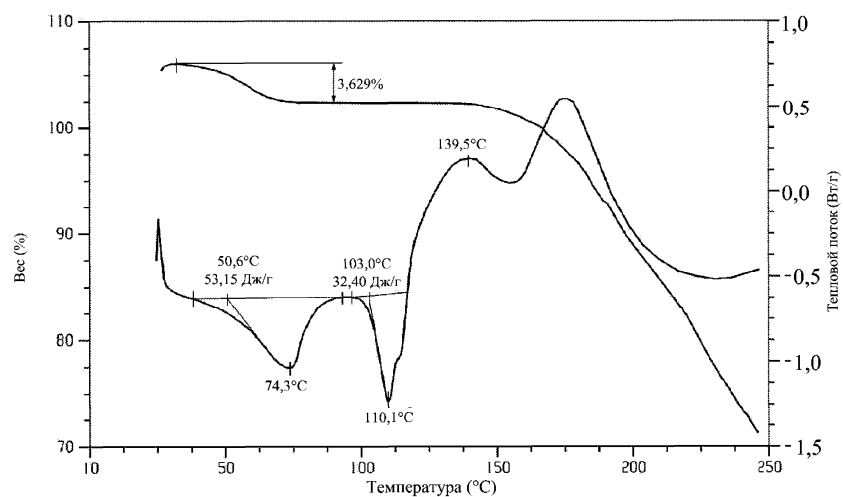
Фиг. 3



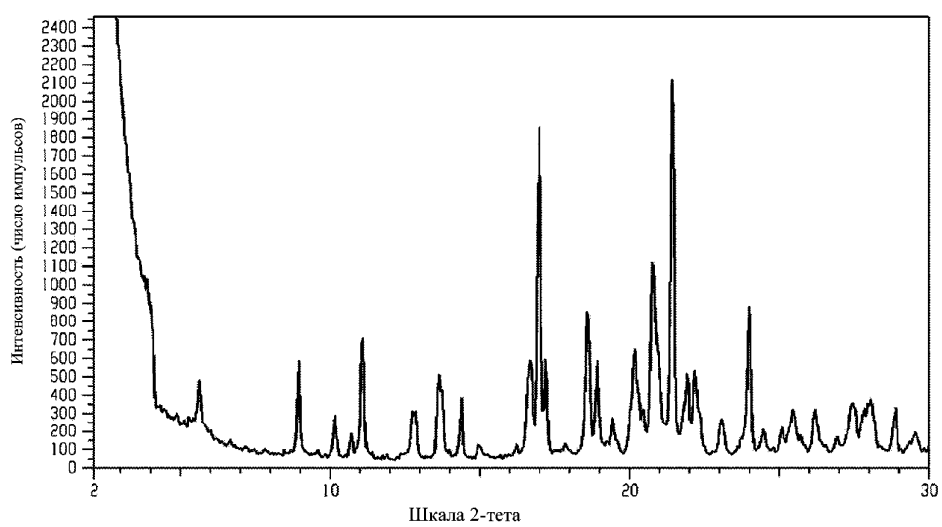
Фиг. 4



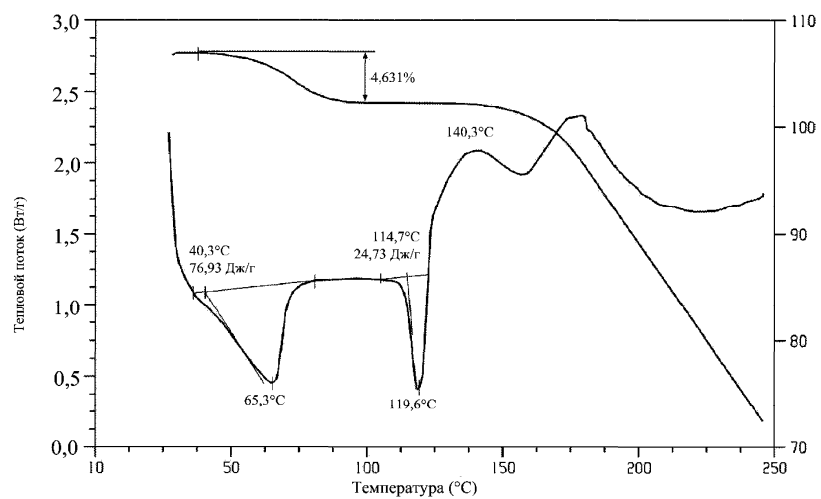
Фиг. 5



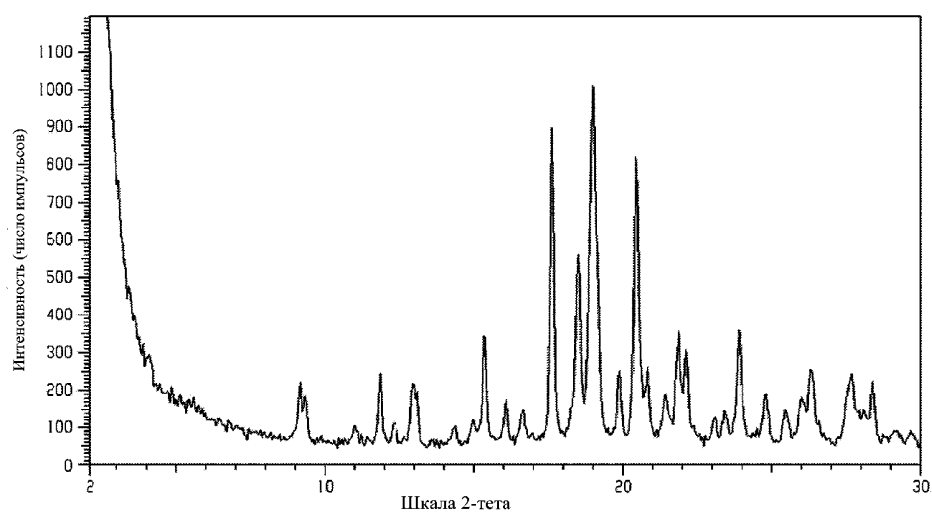
Фиг. 6



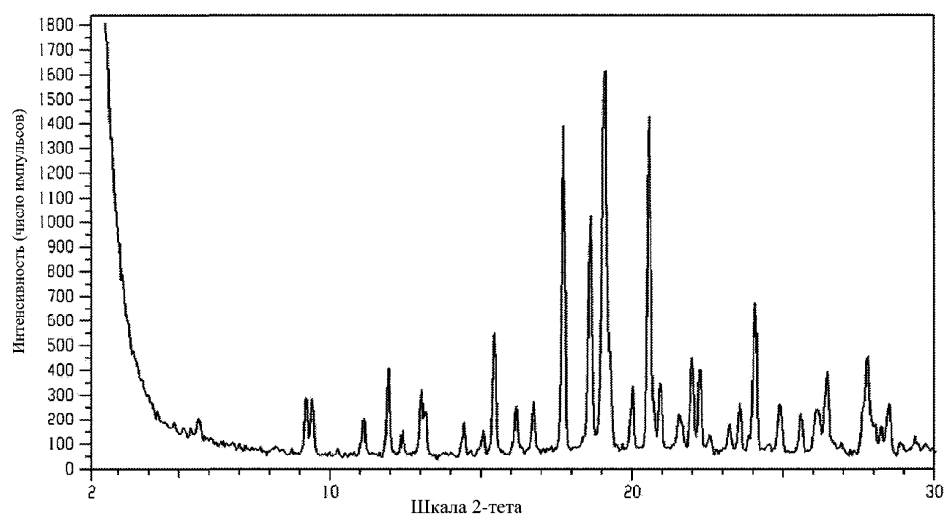
Фиг. 7



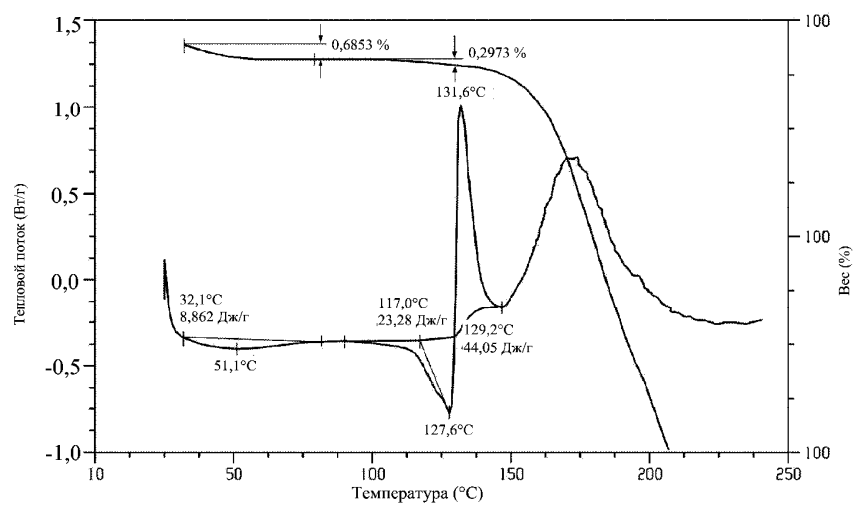
Фиг. 8



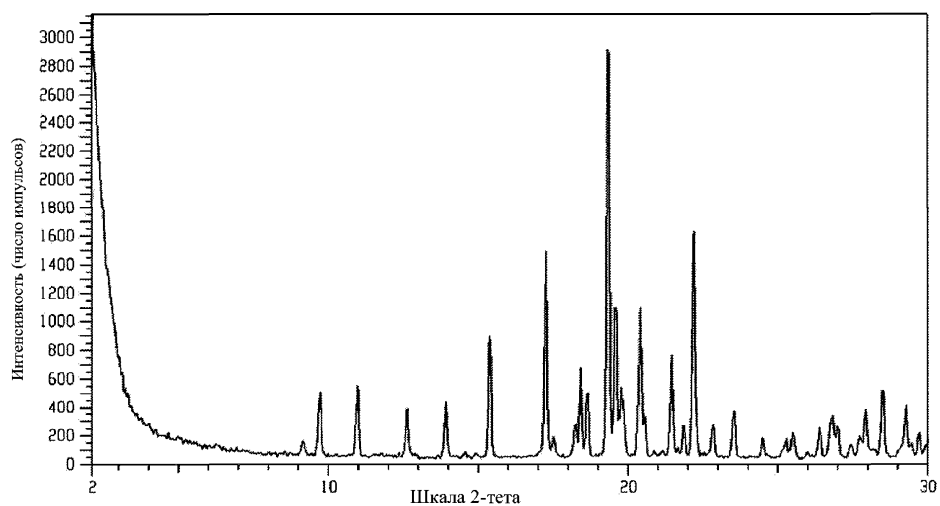
Фиг. 9



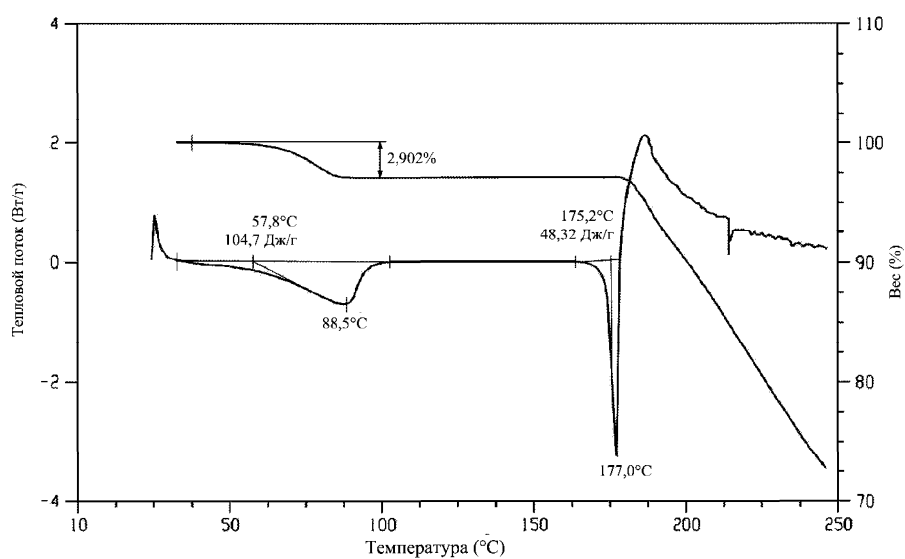
Фиг. 10



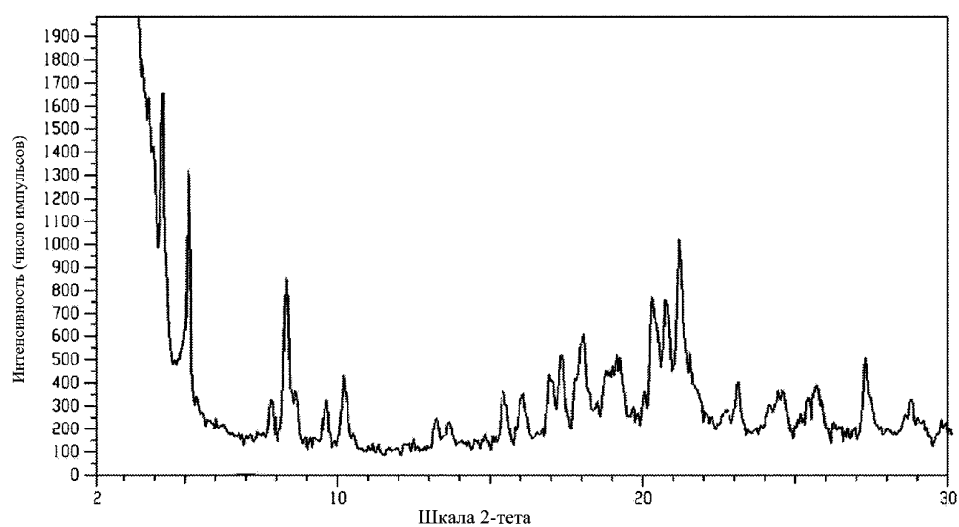
Фиг. 11



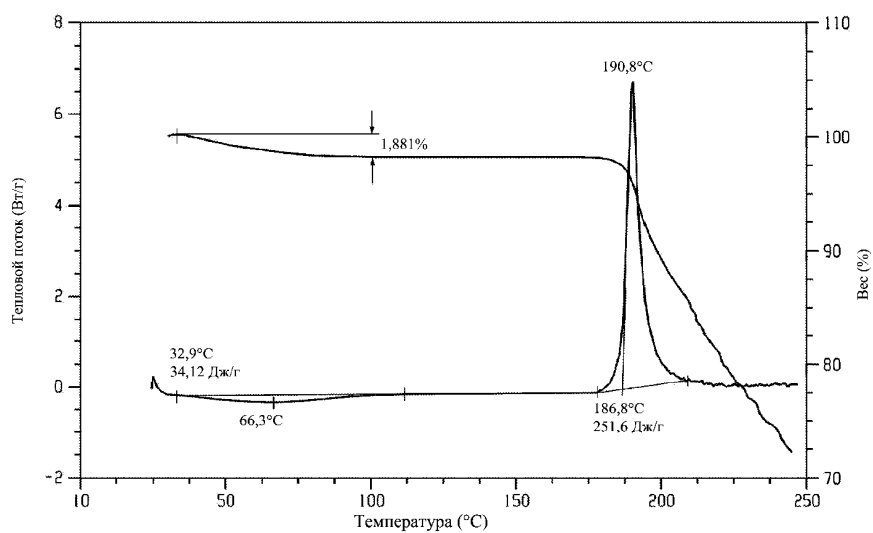
Фиг. 12



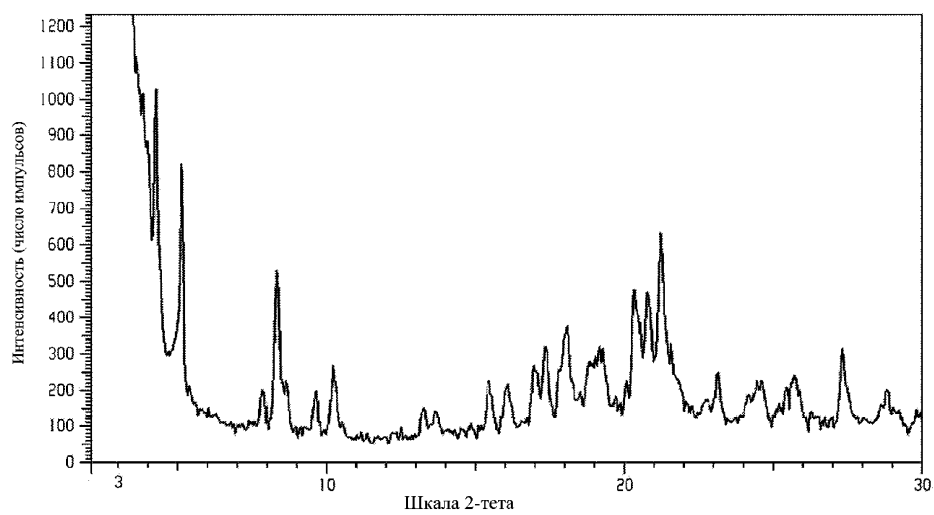
Фиг. 13



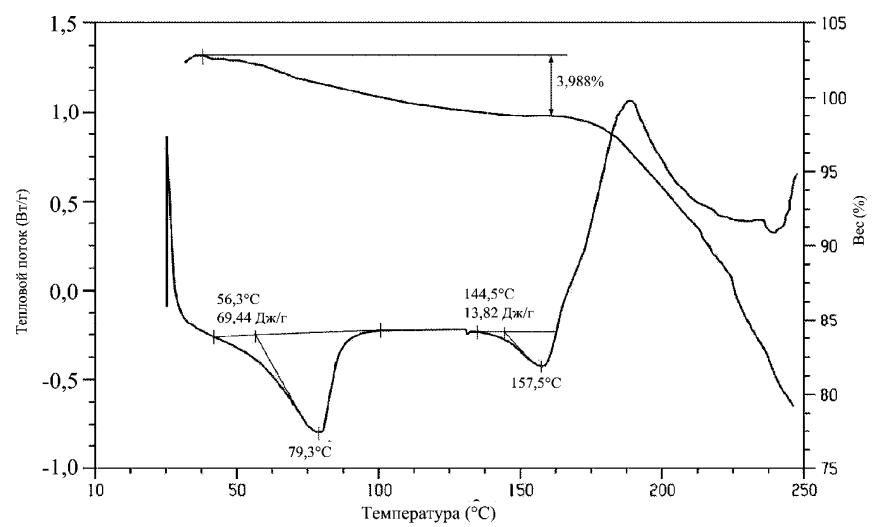
Фиг. 14



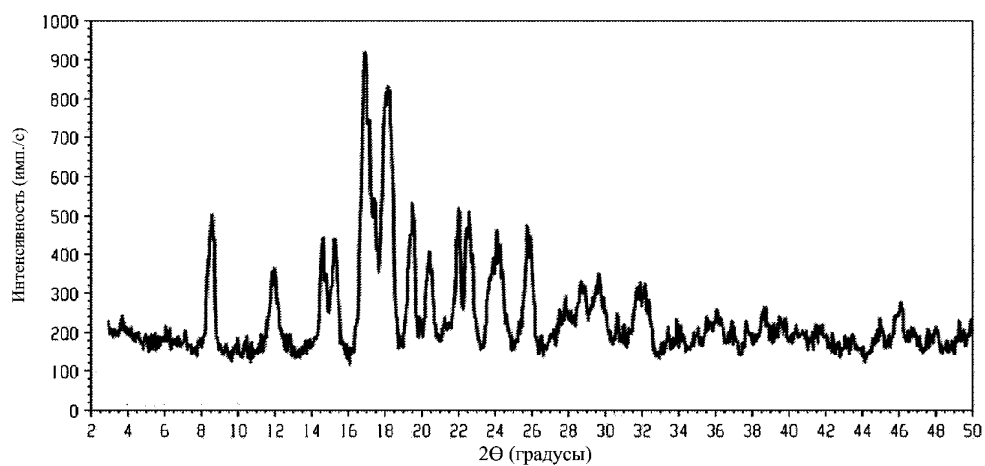
Фиг. 15



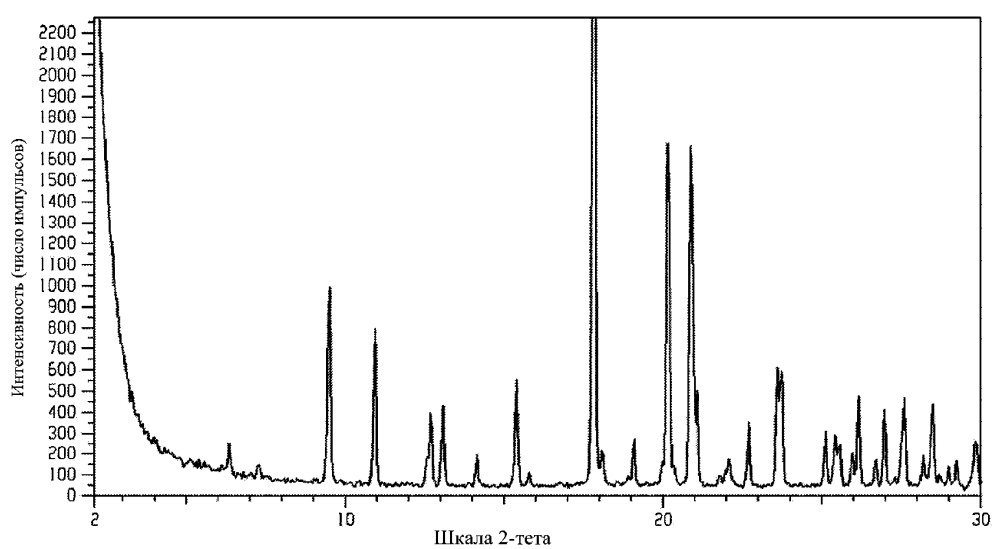
Фиг. 16



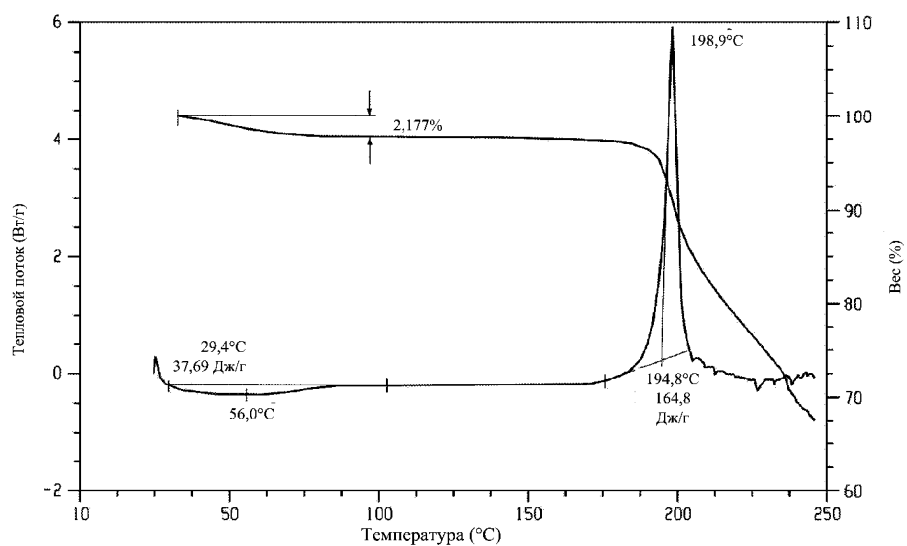
Фиг. 17



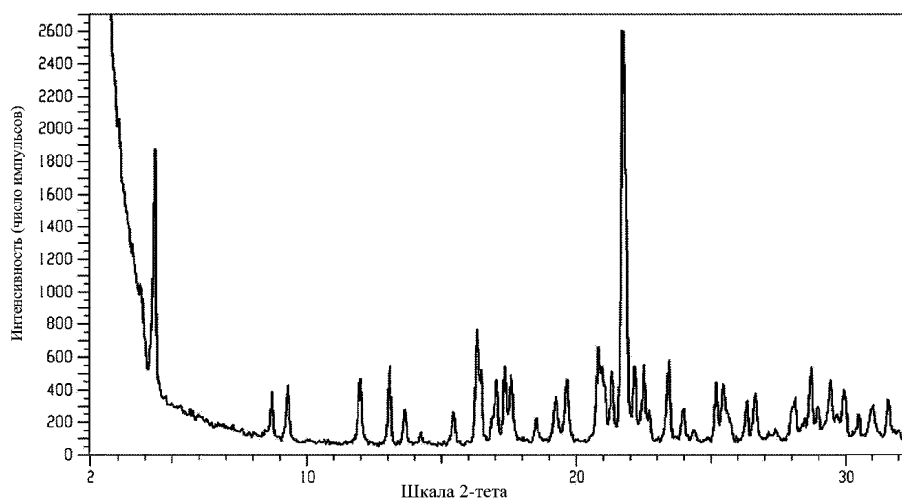
Фиг. 18



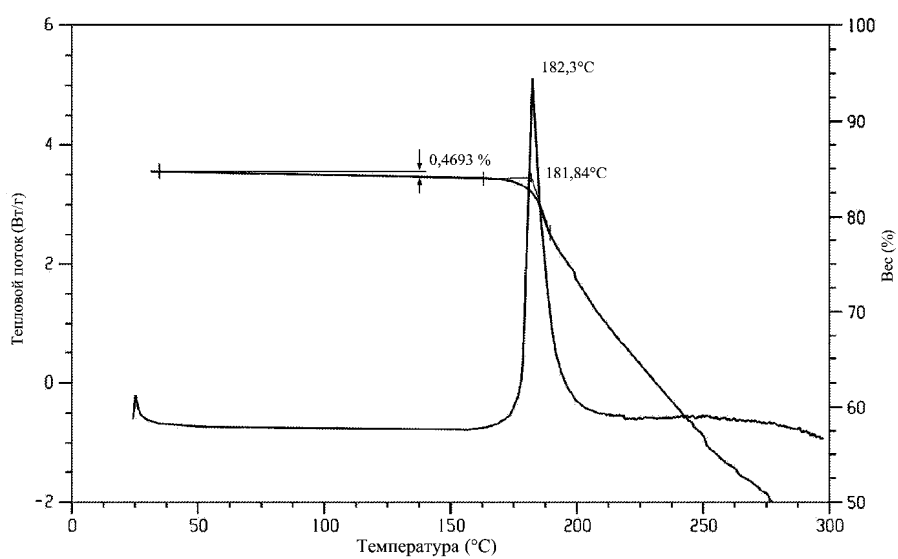
Фиг. 19



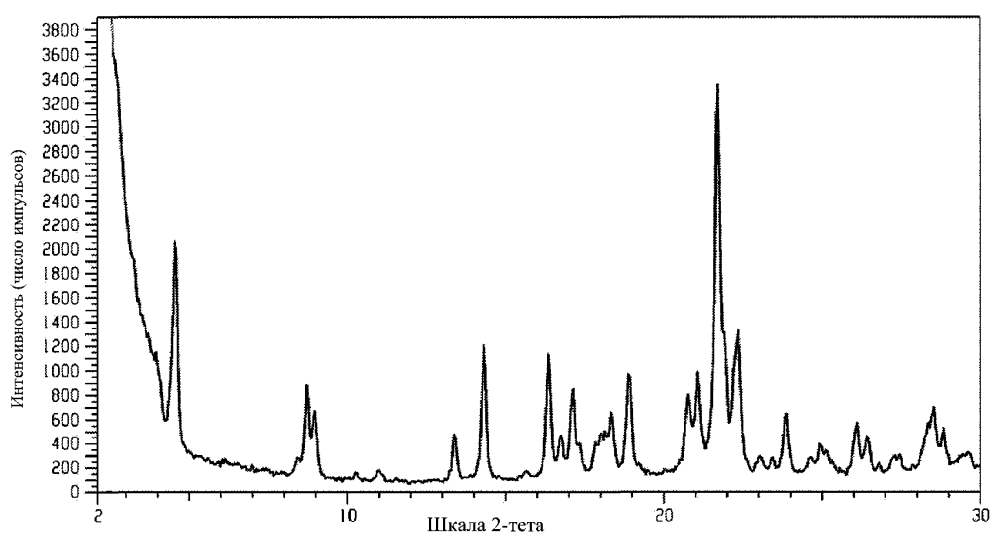
Фиг. 20



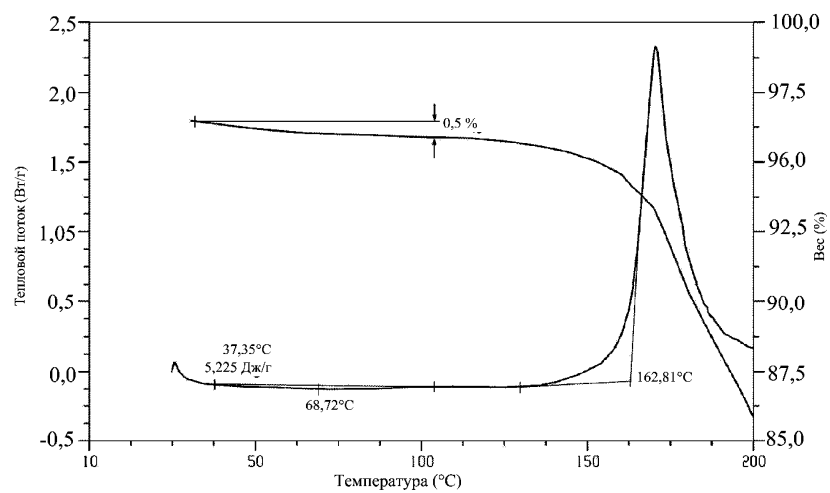
Фиг. 21



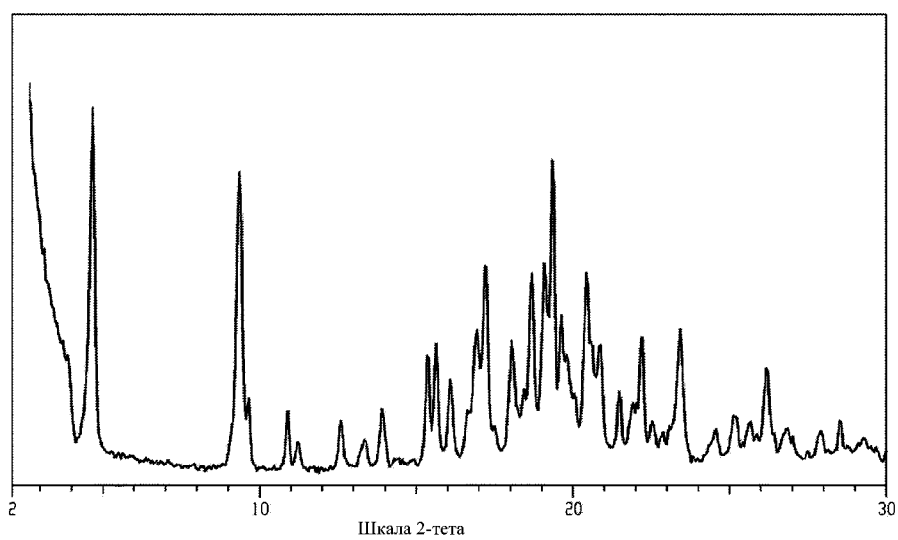
Фиг. 22



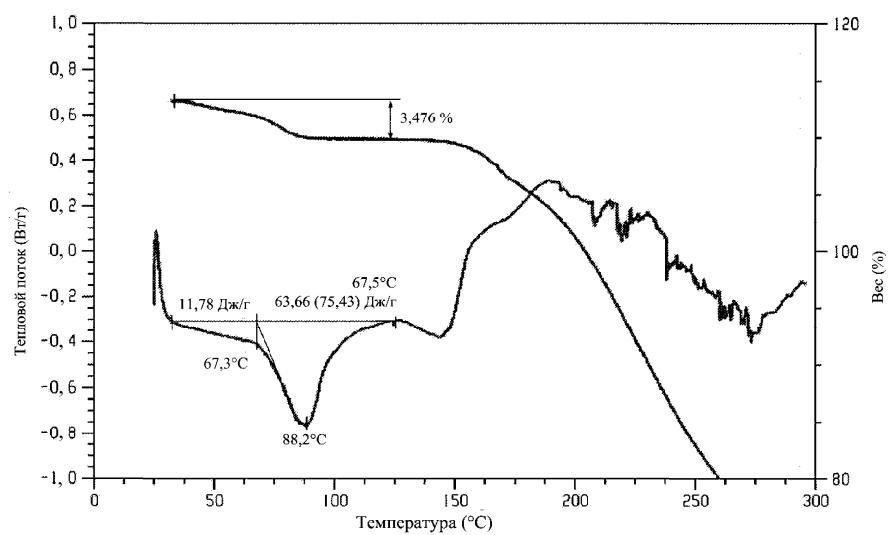
Фиг. 23



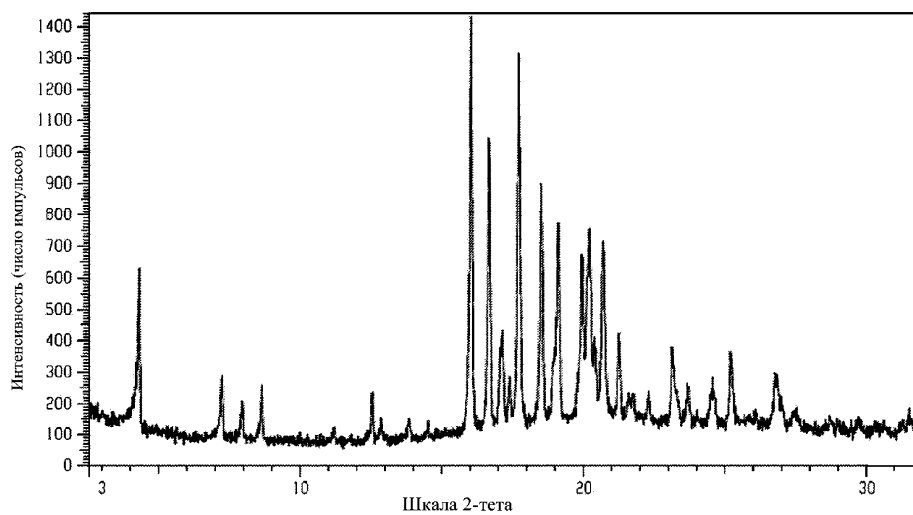
Фиг. 24



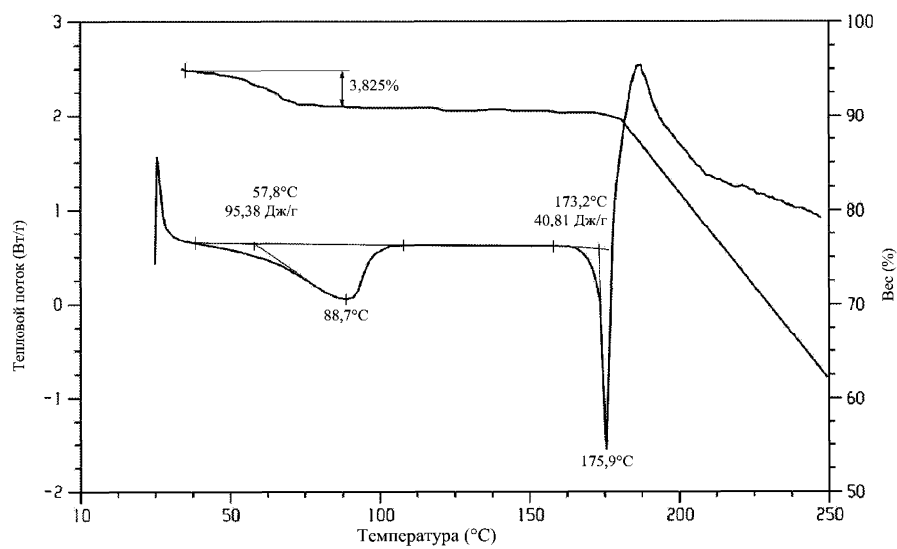
Фиг. 25



Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2