



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027946

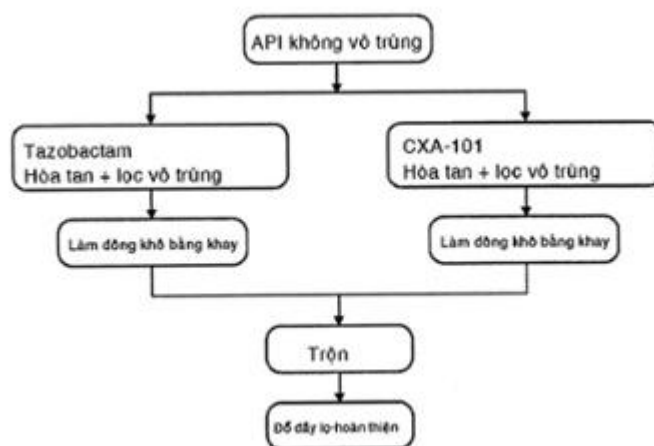
(51)⁷ A61K 31/545; A61P 31/12; A61K
31/433

(13) B

- (21) 1-2015-03969 (22) 14/03/2014
(86) PCT/US2014/028642 14/03/2014 (87) WO2014/144295 18/09/2014
(30) 61/792,092 15/03/2013 US; 61/793,007 15/03/2013 US; 61/882,936 26/09/2013 US;
61/893,436 21/10/2013 US
(45) 25/04/2021 397 (43) 25/04/2016 337A
(73) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, United States of America
(72) TERRACCIANO, Joseph (US); DAMOUR, Nicole (US); JIANG, Chun (US);
FOGLIATO, Giovanni (IT); DONADELLI, Giuseppe Alessandro (IT); RESEMINI,
Dario (IT).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CEFTOLOZANE VÀ NATRI TAZOBACTAM VÀ DUNG
DỊCH TIÊM CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế này đề cập đến dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam, và dung dịch
tiêm chứa dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

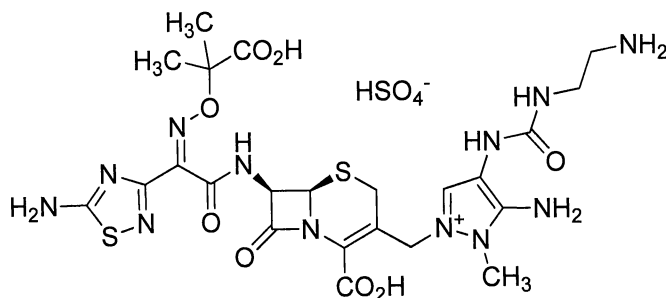
Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ceftolozane, dược phẩm chứa tazobactam và ceftolozane, và phương pháp bào chế dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ceftolozane là chất kháng khuẩn cephalosporin. Hoạt tính kháng khuẩn của ceftolozane được cho là do kết quả của sự tương tác của nó với các protein liên kết với penicillin (penicillin binding protein - PBP) để ức chế quá trình sinh tổng hợp của thành tế bào vi khuẩn mà hoạt động để kết thúc quá trình sao chép của vi khuẩn. Ceftolozane còn được gọi là “CXA-101”, FR264205, (6R,7R)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methyletoxy)imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylat, hoặc axit (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-1-methyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(Z)-1-carboxy-1-methyletoxyimino]acetamido]-3-cephem-4-carboxylic). Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “ceftolozane” có nghĩa là (6R,7R)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methyletoxy)imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylat hoặc axit (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-1-methyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(Z)-1-carboxy-1-methyletoxyimino]acetamido]-3-cephem-4-carboxylic ở dạng muối hoặc dạng bazơ tự do của nó, bao gồm cả dạng sulfat. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “CXA-101” như được sử dụng trong tài liệu này có thể được dùng để chỉ ceftolozane ở dạng dược dụng bất kỳ, ví dụ, ceftolozane ở dạng muối hoặc dạng bazơ tự do của nó, bao gồm cả dạng muối ceftolozane sulfat. Ceftolozane sulfat là muối dược dụng của ceftolozane mà có thể

được kết hợp với natri clorua và các thành phần khác để thu được chế phẩm kháng sinh thích hợp cho việc dùng thuốc bằng phương pháp tiêm hoặc truyền.

Các dược phẩm kháng khuẩn có thể bao gồm ceftolozane là muối được dùng được bào chế để dùng trong tĩnh mạch. Ceftolozane sulfat là muối ceftolozane được dùng có công thức (I) mà có thể được bào chế để dùng trong tĩnh mạch hoặc truyền.

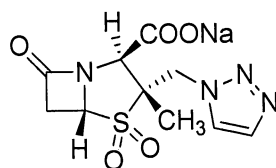


(I)

Patent Mỹ số 7,129,232 bộc lộ ceftolozane và các muối ceftolozane khác nhau. Ví dụ, muối hydro ceftolozane sulfat được bộc lộ trong số các muối ceftolozane mà có thể được tạo ra “với muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit như muối với bazơ vô cơ, ví dụ, muối của kim loại kiềm [ví dụ, muối natri, muối kali, v.v.], muối của kim loại kiềm thổ [ví dụ, muối canxi, muối magie, v.v.], muối amoni; muối với bazơ hữu cơ, ví dụ, muối amin hữu cơ [ví dụ, muối trimetylamin, muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolin, muối đixyclohexylamin, muối N,N'-đibenzyletylendiamin, v.v.]; muối cộng axit vô cơ [ví dụ, hydroclorua, hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, phosphat, v.v.]; muối cộng axit sulfonic hoặc carboxylic hữu cơ [ví dụ, format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat, xitrat, fumarat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, v.v.]; và muối với axit amin có tính axit hoặc có tính bazơ [ví dụ, arginin, axit aspartic, axit glutamic, v.v.]”.

Các dược phẩm kháng sinh chứa hợp chất kháng sinh beta-lactam (ví dụ, cephalosporin) (tức là, hợp chất kháng sinh mang một hoặc nhiều gốc beta-lactam) có thể được dùng với hợp chất ức chế beta-lactamaza (beta-lactamase inhibitor - BLI). Ví dụ, các hợp chất kháng sinh beta-lactam như ceftolozane hoặc các hợp chất kháng sinh cephalosporin khác có thể được bào chế với, và/hoặc được dùng kết

hợp với các hợp chất ức chế beta-lactamaza (ví dụ, tazobactam và muối của nó) để làm giảm các tác dụng của các enzym beta-lactamaza của vi khuẩn mà có thể dẫn đến tình trạng vi khuẩn kháng với liệu pháp kháng sinh. Tazobactam là hợp chất BLI được phê duyệt để sử dụng ở dạng kết hợp liều lượng cố định với piperaxilin trong sản phẩm kháng khuẩn dùng để tiêm sẵn có dưới tên thương mại ZOSYN (Mỹ) và TAZOCIN (ví dụ, ở Canada, và Vương Quốc Anh). Natri tazobactam, một dẫn xuất của nhân penixilin, là sulfon của axit penixilanic có tên hóa học là natri (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metyl-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetyl)-4-thia-1azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat-4,4-đioxit. Công thức hóa học là $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$ và trọng lượng phân tử là 322,3. Cấu trúc hóa học của natri tazobactam là:



Ceftolozane có thể được bào chế với tazobactam trong các chế phẩm kháng sinh được gọi là CXA-201 (ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm), bao gồm ceftolozane và tazobactam với tỷ lệ trọng lượng là 2:1 giữa lượng của hoạt chất ceftolozane và lượng của axit tazobactam, bất kể dạng muối của các chế phẩm này (ví dụ, 1.000mg hoạt chất ceftolozane có thể được bao gồm trong 1.147mg của ceftolozane sulfat). Các chế phẩm CXA-201 bao gồm lượng tazobactam ở dạng được dụng tạo ra 500mg axit tazobactam trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng chế phẩm được bào chế dùng để tiêm, hoặc dùng để hoàn nguyên trước khi dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một dạng trình bày sản phẩm, CXA-201 có thể được cung cấp trong một vật chứa đơn lẻ chứa ceftolozane sulfat và natri tazobactam, được dùng bằng cách hoàn nguyên vật chứa dạng liều đơn vị của CXA-201 rắn để tạo ra chế phẩm tiêm được hoàn nguyên. Theo một dạng trình bày (ví dụ, dùng để điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu nhất định và/hoặc các tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng nhất định), mỗi vật chứa dạng liều đơn vị của CXA-201 có thể chứa 1000mg hoạt chất ceftolozane (trọng lượng tương đương của bazơ tự do, ví dụ, được bố trí ở dạng muối được dụng như ceftolozane sulfat) và natri tazobactam vô trùng ở lượng tương đương là 500mg axit tự do tazobactam, ở

dạng rắn. Theo một dạng trình bày khác (ví dụ, dùng để điều trị bệnh viêm phổi do vi khuẩn gắn liền với máy thở/mắc phải tại bệnh viện (hospital acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia-HABP/VABP)), sản phẩm CXA-201 có thể bao gồm vật chứa dạng liều đơn vị tạo ra 2.000mg hoạt chất ceftolozane (ví dụ, ở dạng lượng tương đương của ceftolozane sulfat) và 1.000mg axit tazobactam (ví dụ, ở dạng lượng tương đương của natri tazobactam). Các chế phẩm CXA-201 thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tiềm năng chống lại các bệnh nhiễm khuẩn gram âm khác nhau như, ví dụ, bệnh nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (complicated intra-abdominal infection - cIAI), bệnh nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (complicated urinary tract infection - cUTI), hoặc bệnh viêm phổi do vi khuẩn gắn liền với máy thở/mắc phải tại bệnh viện (HABP/VABP).

Như được bộc lộ trong tài liệu này, ban đầu, phát hiện thấy ceftolozane là không ổn định về mặt hóa học trong các chế phẩm đông khô nhất định được đánh giá trong suốt quá trình phát triển dược phẩm CXA-101 và dược phẩm CXA-201. Ví dụ, ceftolozane có tỷ lệ tồn lưu là 51% khi không có mặt chất làm ổn định trong suốt cả thử nghiệm 3 ngày về tính ổn định ở 70 độ C, thể hiện mức tổn hao là hầu như một nửa lượng ceftolozane trong quá trình thử nghiệm này (mẫu đối chứng bảng 2 của ví dụ 2), và mức giảm 5,88% về độ tinh khiết của ceftolozane trong quá trình thử nghiệm 7 ngày về tính ổn định ở 60 độ C khi không có mặt chất làm ổn định (mẫu đối chứng bảng 2a của ví dụ 2). Thứ hai là, đã quan sát thấy hiện tượng hình thành một số sản phẩm phân hủy ceftolozane bổ sung được hình thành trong suốt quá trình điều chế các chế phẩm ban đầu theo các đỉnh bổ sung bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu suất cao (high performance liquid chromatography - HPLC) trong suốt các thử nghiệm về tính ổn định của chỉ một mình ceftolozane (ví dụ, đỉnh P12 trong bảng 4 của ví dụ 4, và đỉnh RT63 trong bảng 15 của ví dụ 8), và thực hiện thử nghiệm các chế phẩm có tazobactam và ceftolozane được tạo ra bằng phương pháp làm đông khô đồng thời ceftolozane và tazobactam (ví dụ, đỉnh RRT1,22 trong các bảng 12 và 13 của ví dụ 7). Do vậy, vẫn còn có nhu cầu chưa được đáp ứng là nhận biết các chế phẩm và phương pháp sản xuất mà làm ổn định một cách hữu hiệu ceftolozane ở cả dạng rắn và dạng lỏng để tạo ra các dược phẩm ổn định thích hợp chứa ceftolozane và tazobactam (cả ở dạng bột dùng để hoàn nguyên và ở

dạng được hoàn nguyên dùng để phân phối ngoài đường tiêu hóa). Các chế phẩm này cần phải đáp ứng được nhu cầu tạo ra các dược phẩm có mức độ hiệu quả mong muốn của ceftolozane và tazobactam, cũng như mức tạp chất mà có thể chấp nhận được về mặt trị liệu cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Như được đề xuất trong tài liệu này, ceftolozane có thể được làm ổn định trong dược phẩm chứa ceftolozane và lượng làm ổn định hữu hiệu của chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza, maltoza, trehaloza và sucroza. Các dược phẩm được đề xuất trong tài liệu này là dựa một phần vào phát hiện gây ngạc nhiên là dược phẩm ceftolozane chứa các chất làm ổn định này thể hiện tỷ lệ tồn lưu ceftolozane được cải thiện (ví dụ, % ceftolozane vẫn còn sau 3 ngày ở 70°C như đo được bằng HPLC) và/hoặc tính ổn định hóa học (ví dụ, mức giảm thấp hơn về độ tinh khiết của ceftolozane được đo bằng HPLC sau 7 ngày ở 60°C trong thử nghiệm về tính ổn định) so với các mẫu đối chứng bao gồm ceftolozane mà không có chất làm ổn định.

Do vậy, các dược phẩm kháng sinh được ưu tiên có thể bao gồm ceftolozane sulfat và chất làm ổn định (ví dụ, 300mg đến 500mg chất làm ổn định trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane) ở dạng liều đơn vị đông khô (ví dụ, bột trong vật chứa). Dạng liều đơn vị có thể được hòa tan với chất mang dược dụng (ví dụ, dung dịch muối đẳng trương trong nước natri clorua 0,9% và/hoặc nước dùng để tiêm), và sau đó, được cho dùng trong tĩnh mạch. Trong các chế phẩm ceftolozane nhất định, chất làm ổn định có thể được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, lactoza, maltoza và dextran 40, và/hoặc được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, trehaloza và sucroza.

Ngoài ra, sáng chế này còn đề xuất dược phẩm ceftolozane dựa một phần trên phát hiện gây ngạc nhiên là dược phẩm ceftolozane chứa 1000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 189mg natri từ natri clorua thể hiện tính ổn định hóa học và độ tinh khiết được cải thiện so với các dược phẩm chứa ceftolozane có natri clorua tương đối ít hơn. Ví dụ, sáng chế dựa một phần vào phát hiện về sự thiếu vắng “tạp chất RT63” (trong tài liệu này còn được gọi là “công thức III”) trong phép phân tích

HPLC về các dược phẩm chứa 1.000mg ceftolozane và 189mg natri từ natri clorua. Theo sự so sánh, việc làm giảm lượng natri clorua so với ceftolozane trong các chế phẩm được thử nghiệm tạo ra tạp chất lớn hơn ít nhất 1,5 lần ở RT= 63 phút (quan sát được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH= 2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C). Các chế phẩm ceftolozane có mức natri giảm thì không ổn định bằng chế phẩm ceftolozane chứa khoảng 1.000mg ceftolozane trong mỗi 189mg natri từ natri clorua. Các chế phẩm ceftolozane chứa 1.000mg ceftolozane hữu hiệu trong mỗi lượng hữu hiệu làm ổn định của natri từ natri clorua đã duy trì mức tạp chất RT63 dưới giới hạn phát hiện (ví dụ, 0,03%) được đo bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.

Theo một phương án khác nữa được đề xuất trong tài liệu này, ceftolozane sulfat được làm ổn định trong các dược phẩm bằng cách kết hợp lượng hữu hiệu của chất làm ổn định muối vô cơ, cụ thể là từ 125mg đến 500mg (ví dụ, 480mg đến 500mg) natri clorua trong mỗi gam hoạt chất ceftolozane. Phương pháp này dựa một phần vào phát hiện gây ngạc nhiên là dược phẩm ceftolozane chứa 125mg đến 500mg (ví dụ, 480mg đến 500mg) natri clorua trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane thể hiện tính ổn định hóa học và độ tinh khiết ceftolozane được cải thiện so với các dược phẩm chứa ceftolozane có natri clorua tương đối ít hơn. Ví dụ, các dược phẩm được bộc lộ này có tính ổn định được cải thiện ở dạng mức giảm về tỷ lệ của độ tinh khiết ceftolozane và/hoặc mức giảm về tỷ lệ hình thành các chất được đặc trưng bởi các đỉnh 1 và 7 của HPLC được nhận biết trong quá trình nghiên cứu 7 ngày về tính ổn định trong ví dụ 5. Dược phẩm ceftolozane được bộc lộ chứa lượng làm ổn định của natri clorua (ví dụ, 125mg đến 500mg của natri clorua [cụ thể hơn là, 480 đến 500 mg] trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane). Các chế phẩm được ưu tiên nhất định thể hiện độ tinh khiết ceftolozane được cải thiện (ví dụ, bảng 6) và tính ổn định hóa học (ví dụ, so với chế phẩm có đỉnh 1 theo HPLC trong bảng 7) so với các dược phẩm chứa ceftolozane có natri clorua tương đối ít

hơn. Ví dụ, các dược phẩm được bọc ló này thông thường chứa ít hơn 4% tổng lượng tạp chất sau khi được bảo quản trong bảy ngày ở 60°C, như xác định được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C. Theo cách khác, các dược phẩm được bọc ló này chứa ít hơn 2% tạp chất được trình bày bằng đỉnh 1 sau khi được bảo quản trong bảy ngày ở 60°C, như xác định được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C, trong đó đỉnh 1 có thời gian lưu so với ceftolozane là 0,1.

Theo một phương án, các dược phẩm kháng sinh được đề xuất trong tài liệu này có thể bao gồm ceftolozane sulfat và lượng làm ổn định của natri clorua (ví dụ, 125mg đến 500mg, cụ thể hơn là 480mg đến 500mg natri clorua và 1.000mg hoạt chất ceftolozane) ở dạng liều đơn vị (ví dụ, bột trong vật chứa). Dạng liều đơn vị có thể được hòa tan với chất mang dược dụng, và sau đó, được cho dùng trong tĩnh mạch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, trong đó mức giảm tổng lượng tinh khiết của ceftolozane là không lớn hơn 4% sau khi bảo quản dược phẩm này trong bảy ngày trong vật chứa được bịt kín ở 60°C, như xác định được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH= 2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.

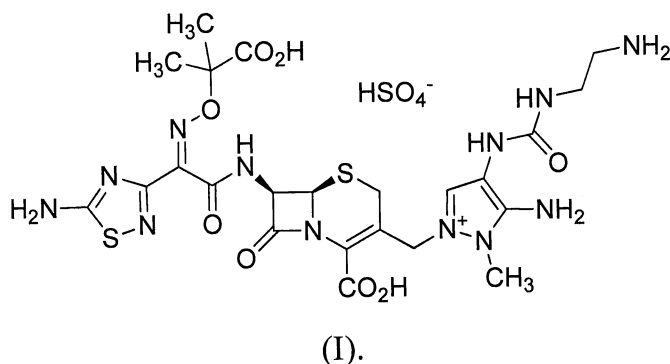
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, trong đó mức tăng về lượng tạp chất được trình bày bằng đỉnh 1 là không lớn hơn 2% sau khi bảo quản dược phẩm này trong bảy ngày ở 60°C, như xác định được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là

1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C, trong đó đỉnh 1 có thời gian lưu so với ceftolozane là 0,1.

Theo các phương án về các khía cạnh này, dược phẩm này còn chứa L-arginin, hoặc axit xitric. Theo các phương án khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án khác, các chế phẩm này có thể ở dạng liều đơn vị chứa 125mg đến 500mg natri clorua, 1.000mg ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat, L-arginin và axit xitric.

Theo các phương án khác về các khía cạnh này, dược phẩm này được làm đông khô. Theo một phương án khác, ceftolozane là ceftolozane sulfat.

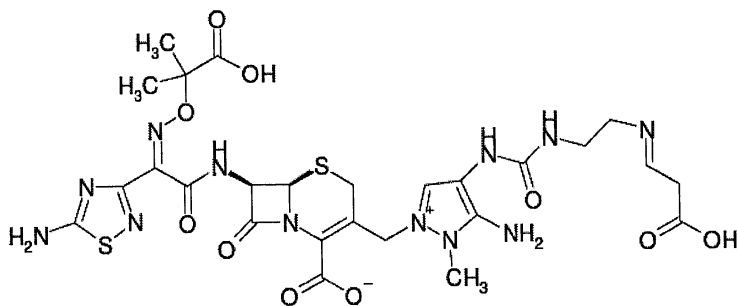
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm tiêm dạng liều đơn vị chứa 125mg đến 500mg natri clorua và 1.000mg hoạt chất ceftolozane có mặt ở dạng chế phẩm có công thức (I)



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane có mặt ở dạng ceftolozane sulfat, trong đó tổng lượng tinh khiết của ceftolozane là ít nhất 94% sau khi bảo quản dược phẩm này trong ba ngày ở 60°C, như xác định được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.

Chủ đơn còn phát hiện ra các dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam có lượng hợp chất RRT 1,22 giảm và thậm chí không thể phát hiện được, và các phương pháp sản xuất dược phẩm này. Điều này dựa một phần vào phát hiện là có thể làm giảm sự hình thành RRT 1,22 nếu không được ức chế hoàn toàn bằng cách làm đông khô ceftolozane khi không có mặt tazobactam và sau đó, trộn ceftolozane đã được làm đông khô với chế phẩm tazobactam khô, như chế phẩm tazobactam

được làm đông khô khi không có mặt ceftolozane (xem ví dụ 10 và các kết quả được ghi nhận trong bảng 23 và bảng 24). Trên cơ sở các kết quả này, các dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam, và các dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng ceftolozane và tazobactam được đề xuất trong tài liệu này. Cụ thể, các dược phẩm này có thể bao gồm ceftolozane và/hoặc tazobactam có lượng hợp chất RRT 1,22 giảm hoặc thậm chí không thể phát hiện được:



Theo một phương án, dược phẩm có thể bao gồm ceftolozane và tazobactam có lượng RRT 1,22 ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC hoặc thậm chí là lượng RRT 1,22 không thể phát hiện được (ví dụ, mức ít hơn 0,03% hợp chất RRT 1,22 được đo bằng HPLC). Có thể thu được các dược phẩm này bằng quy trình bao gồm các bước (a) làm đông khô ceftolozane khi không có mặt tazobactam để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô; và (b) kết hợp ceftolozane đã được làm đông khô với tazobactam trong các điều kiện thích hợp để thu được dược phẩm đã nêu có mức độ tinh khiết được đề cập trên đây. Phương pháp kết hợp chế phẩm ceftolozane đông khô với tazobactam có thể bao gồm bước trộn chế phẩm ceftolozane đông khô với chất liệu tazobactam đông khô hoặc tinh thể.

Cũng được đề xuất trong tài liệu này là dược phẩm chứa hỗn hợp của tazobactam được làm đông khô riêng rẽ và ceftolozane sulfat theo lượng tạo ra 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, còn chứa hợp chất có công thức (III) với lượng ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC; hoặc thậm chí là lượng hợp chất có công thức (III) không thể phát hiện được (ví dụ, ít hơn 0,03% bằng HPLC) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) có sử dụng cột Develosil

ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đậm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C (sau đây được gọi là “phương pháp của ví dụ 1”).

Có thể thu được các chế phẩm CXA-201 chứa hợp chất có công thức (III) ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% hợp chất có công thức (III) bằng HPLC bằng quy trình bao gồm các bước: (a) tạo dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane (ví dụ, trong muối được dùng như công thức (I)), (b) làm đông khô dung dịch nước thứ nhất để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô, và (c) trộn chế phẩm ceftolozane đông khô với chế phẩm tazobactam (ví dụ, axit tazobactam được làm đông khô khi không có mặt ceftolozane) theo lượng mà đem lại tỷ lệ trọng lượng giữa lượng hoạt chất ceftolozane và hoạt chất tazobactam là 2:1.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm được đề xuất trong tài liệu này. Theo một phương án, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gây ra bởi vi khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumonia*, và *Pseudomonas aeruginosa*. Theo một phương án khác, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện, tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng và tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng.

Theo một khía cạnh khác nữa, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI), tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI), hoặc bệnh viêm phổi do vi khuẩn gắn liền với máy thở/mắc phải tại bệnh viện (HABP/VABP).

Theo một khía cạnh khác nữa được đề xuất trong tài liệu này, dược phẩm kháng sinh chứa ceftolozane (hoặc muối được dùng của nó) và tazobactam (hoặc muối được dùng của nó) ở dạng kết hợp liều lượng cố định là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, và lượng làm ổn định

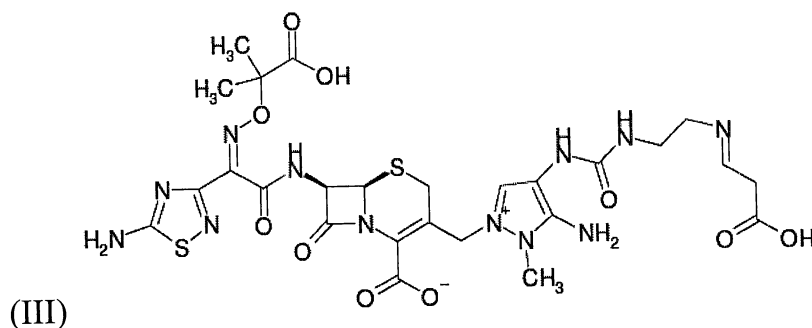
ceftolozane nằm trong khoảng từ 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane.

Theo khía cạnh khác nữa được bộc lộ trong tài liệu này, dược phẩm chứa ceftolozane sulfat đã được làm ổn định thu được bằng quy trình bao gồm bước làm đông khô dung dịch nước chứa 125mg đến 500mg natri clorua với lượng ceftolozane sulfat tạo ra 1.000mg hoạt chất ceftolozane, để thu được chế phẩm ceftolozane sulfat được làm ổn định và đông khô.

Một khía cạnh khác nữa được đề xuất trong tài liệu này bộc lộ dược phẩm kháng khuẩn chứa ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, dược phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

a) làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt tazobactam, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất; và

b) trộn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất với tazobactam để thu được chế phẩm kháng khuẩn chứa ít hơn 0,13% theo HPLC của hợp chất có công thức (III) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C



Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là lưu đồ biểu thị các bước điều chế chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane (được gọi là CXA-101) và tazobactam bằng cách sử dụng quy trình

trộn, trong đó ceftolozane và tazobactam được làm đông khô một cách tách biệt trước khi trộn như được mô tả trong tài liệu này.

Hình 2 là lưu đồ biểu thị các bước điều chế chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane (được gọi là CXA-101) và tazobactam bằng cách sử dụng quy trình làm đông khô đồng thời, như được mô tả trong tài liệu này.

Hình 3 là phổ sắc ký HPLC tham chiếu biểu thị các đỉnh của ceftolozane (CXA-101) và các đỉnh của chế phẩm có liên quan.

Hình 4 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 6, biểu thị độ tinh khiết của ceftolozane trong các chế phẩm CXA-101 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-101 này chứa ceftolozane và natri clorua.

Hình 5 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 7, biểu thị diện tích đỉnh của đỉnh 1 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-101 này chứa ceftolozane và natri clorua.

Hình 6 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 8, biểu thị tổng diện tích đỉnh của chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-101 này chứa ceftolozane và natri clorua.

Hình 7 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 9, biểu thị diện tích đỉnh của đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-101 này chứa ceftolozane và natri clorua.

Hình 8 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 17, biểu thị độ tinh khiết của ceftolozane trong các chế phẩm CXA-201 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-201 này chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua.

Hình 9 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 18, biểu thị diện tích đỉnh của đỉnh 1 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-201 này chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua.

Hình 10 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 19, biểu thị tổng diện tích đỉnh của chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-201 này chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua.

Hình 11 là đồ thị của các điểm dữ liệu từ bảng 20, biểu thị diện tích đỉnh của đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 ở 60°C vào ngày 0, ngày 1, ngày 3, và ngày 7, như đo được bằng HPLC, trong đó các chế phẩm CXA-201 này chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua.

Hình 12 là lưu đồ biểu thị quy trình sản xuất dùng cho chế phẩm ceftolozane/tazobactam thông qua phương pháp đổ đầy đồng thời.

Hình 13a là lưu đồ biểu thị quy trình điều chế chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane (được gọi là CXA-101) và tazobactam bằng cách sử dụng quy trình trộn ở khu vực sản xuất chuyên biệt theo hướng dẫn của FDA.

Hình 13b là lưu đồ biểu thị quy trình điều chế chế phẩm ceftolozane/tazobactam thông qua phương pháp đổ đầy đồng thời ở khu vực sản xuất chuyên biệt theo hướng dẫn của FDA.

Hình 14 thể hiện phổ khối thu được của hợp chất RRT 1,22.

Hình 15 thể hiện các cấu trúc hóa học của các đỉnh nhất định trong phổ ở hình 14.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Làm ổn định ceftolozane

Ceftolozane có thể được làm ổn định trong dược phẩm chứa ceftolozane và lượng làm ổn định hữu hiệu của chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza, maltoza, trehaloza và sucroza. Chất làm ổn định và lượng làm ổn định hữu hiệu của chất làm ổn định dùng cho dạng kết hợp với ceftolozane được xác định bằng phép phân tích sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC), ví dụ, bằng cách phát hiện tỷ lệ của diện tích đỉnh thu được của ceftolozane so với các đỉnh của các chất khác.

Các chế phẩm ceftolozane được làm ổn định ưu tiên có tỷ lệ tồn lưu ceftolozane là lớn hơn tỷ lệ tồn lưu được đo của chế phẩm ceftolozane tương đương mà không có chất làm ổn định. Trừ khi có quy định khác, tỷ lệ tồn lưu được đo bằng cách phát hiện lượng của ceftolozane trong mẫu trước và sau thử nghiệm về tính ổn định bằng cách sử dụng HPLC, và cuối cùng, xác định tỷ lệ phần trăm của ceftolozane trong quá trình thử nghiệm về tính ổn định.

Liên quan đến ví dụ 2 (bao gồm cả bảng 2), tỷ lệ tồn lưu của ceftolozane trong mẫu đối chứng mà không có chất làm ổn định (tức là, 100mg ceftolozane) sau 3 ngày ở 70 độ C là 51,2%, có nghĩa là diện tích đỉnh theo HPLC sau thử nghiệm về tính ổn định của ceftolozane là 51,2% của diện tích đỉnh theo HPLC của ceftolozane vào lúc bắt đầu thử nghiệm về tính ổn định (tức là, 3 ngày ở 70 độ C). Natri clorua, dextran 40, lactoza và maltoza đều thể hiện tỷ lệ tồn lưu ceftolozane cao hơn đối chứng trong ví dụ 2, trong khi ceftolozane thì kém ổn định hơn đối chứng khi được kết hợp với fructoza, xylitol, sorbitol và glucoza (ví dụ, như được biểu lộ bằng tỷ lệ tồn lưu thấp hơn tỷ lệ tồn lưu của đối chứng). Theo một phương án, các chế phẩm ceftolozane được làm ổn định chứa ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat) và lượng làm ổn định hữu hiệu của chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza và maltoza, trong đó lượng làm ổn định hữu hiệu này tạo ra tỷ lệ tồn lưu ít nhất là 51,2% đối với ceftolozane trong chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định sau 3 ngày ở 70 độ C. Tốt hơn là, nếu được phẩm ceftolozane đã được làm ổn định sau 3 ngày ở 70 độ C có thể chứa ít nhất 70% của lượng ban đầu của ceftolozane đã được làm ổn định trong dược phẩm này (tức là, tỷ lệ tồn lưu là khoảng 70% hoặc cao hơn, như được thể hiện ở ví dụ 2), trong đó % của ceftolozane được đo bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) theo ví dụ 1.

Liên quan đến ví dụ 2 (bảng 2a), các chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định được đặc trưng bởi mức giảm ceftolozane là nhỏ hơn 5% sau 7 ngày ở 60 độ C, trong đó, mức giảm tính theo % của ceftolozane được đo bằng HPLC theo ví dụ 1. Dược phẩm ceftolozane đã được làm ổn định chứa ceftolozane và chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, trehaloza và sucroza có thể mất ít hơn 5% lượng ceftolozane sau 7 ngày ở 60 độ C, trong đó mức mất tính theo % của ceftolozane được đo bằng HPLC theo ví dụ 1. Natri clorua, trehaloza và sucroza đều

thể hiện mức giảm độ tinh khiết của ceftolozane sau thử nghiệm 7 ngày về tính ổn định ở 60 độ C (như đo được bằng % đỉnh theo HPLC tương ứng với ceftolozane trước và sau thử nghiệm về tính ổn định). Theo một phương án, các chế phẩm ceftolozane được làm ổn định chứa ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat) và lượng làm ổn định hữu hiệu của chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, trehaloza và sucroza, trong đó lượng làm ổn định hữu hiệu này đem lại mức giảm độ tinh khiết của ceftolozane là không cao hơn khoảng 5% (ví dụ, không cao hơn 4%) đối với ceftolozane trong chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định sau 3 ngày ở 70 độ C.

Do vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ceftolozane đã được làm ổn định thu được bằng quy trình bao gồm bước làm đông khô chế phẩm bao gồm cả ceftolozane và chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza, maltoza, trehaloza và sucroza, để thu được được phẩm ceftolozane đã được làm ổn định và đông khô. Theo một phương án, chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, trehaloza và sucroza. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ceftolozane đã được làm ổn định và chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza, maltoza, trehaloza và sucroza, trong đó được phẩm sau 3 ngày ở 70 độ C chứa ít nhất 70% lượng ban đầu của ceftolozane đã được làm ổn định trong được phẩm này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật chứa chứa dạng liều đơn vị của được phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, được phẩm này chứa 1.000mg hoạt chất ceftolozane, L-arginin, axit xitric và 300mg đến 500mg của chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, trehaloza, và sucroza, trong đó được phẩm sau 3 ngày ở 70 độ C chứa ít nhất 70% lượng ban đầu của hoạt chất ceftolozane trong được phẩm này.

Các chế phẩm ceftolozane khác nhau được mô tả trong tài liệu này. Một chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định chứa ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat), L-arginin, axit xitric, và chất làm ổn định. Tốt hơn là, chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định chứa 1.000mg hoạt chất ceftolozane, L-arginin và lượng hữu hiệu

làm ổn định của chất làm ổn định. Có thể dễ dàng xác định lượng làm ổn định hữu hiệu bằng cách sử dụng HPLC và thử nghiệm về tính ổn định như được bộc lộ trong tài liệu này. Lượng hữu hiệu làm ổn định có thể là hữu hiệu để tạo ra: (1) tỷ lệ tồn lưu được đo bằng HPLC của ceftolozane ít nhất là khoảng 51,2% (bao gồm cả, ví dụ, ít nhất khoảng 70%, và ít nhất là khoảng 80%) sau 3 ngày ở 70 độ C và/hoặc (2) mức giảm độ tinh khiết của ceftolozane được đo bằng HPLC là không cao hơn khoảng 5,11% (bao gồm cả, ví dụ, các mức giảm không cao hơn khoảng 5%, hoặc 4%) sau 7 ngày ở 60 độ C. Các ví dụ về lượng làm ổn định hữu hiệu bao gồm 100mg đến 500mg của chất làm ổn định trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, tốt hơn nữa nếu là từ 300mg đến 500mg của chất làm ổn định trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane.

Trong quá trình sàng lọc các chất làm ổn định ceftolozane, đáng ngạc nhiên là đã phát hiện được rằng, lượng được ưu tiên của natri clorua có thể cải thiện tính ổn định của ceftolozane, bao gồm cả ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat. Ví dụ, trong một thử nghiệm, chế phẩm ceftolozane chứa 100mg (khoảng 1,71mmol) natri clorua trong mỗi 100mg (khoảng 0,15mmol) của ceftolozane thì ổn định hơn so với nhiều chế phẩm ceftolozane chứa các loại đường làm ổn định đã biết, như fructoza, xylitol, sorbitol, glucoza, và D-mannitol, và ổn định bằng các chế phẩm ceftolozane khác chứa cùng lượng đường nhất định, như dextran 40, lactoza, và maltoza (xem ví dụ 2). Thú vị là, các thử nghiệm bổ sung đã cho thấy rằng việc sử dụng maltoza trong chế phẩm ceftolozane tạo ra một lượng đáng kể các hợp chất bổ sung (xem ví dụ 3).

Đáng ngạc nhiên là, đã quan sát thấy là các dược phẩm chứa ceftolozane và 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane thể hiện tính ổn định hóa học tốt hơn qua thời gian và/hoặc với sự có mặt của nhiệt, và có ít hợp chất bổ sung hơn các dược phẩm chứa ceftolozane đó và ít natri clorua hơn (tức là, ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane) (ví dụ, xem, ví dụ 5). Theo các phương án cụ thể được mô tả trong tài liệu này, đã phát hiện thấy các dược phẩm chứa ceftolozane và 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane là ổn định hơn các chế phẩm chứa ceftolozane và ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane.

Các chế phẩm ceftolozane có 50mg đến 481mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane được điều chế như được mô tả trong bảng 5 và được thử nghiệm về tính ổn định như được mô tả ở ví dụ 5. Ceftolozane thì ổn định hơn trong các chế phẩm chứa ít nhất 125mg của natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, như đo được bằng phép phân tích sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) bằng cách phát hiện tỷ lệ của diện tích đỉnh thu được của ceftolozane so với các đỉnh của các chất khác. (Trừ khi có quy định khác, các số đo HPLC được ghi nhận trong tài liệu này thu được bằng cách sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.)

Trong quá trình thử nghiệm về tính ổn định của ví dụ 5, các mẫu ceftolozane chứa 125mg, 190mg và 481mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane đã thể hiện mức giảm tổng lượng tinh khiết của ceftolozane được đo bằng HPLC mà ít nhất thấp hơn mức giảm tổng lượng tinh khiết của ceftolozane quan sát được của các chế phẩm chứa 50mg hoặc 75mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane là khoảng 35%. Vì vậy, các chế phẩm ceftolozane có ít nhất 125mg hoặc nhiều natri clorua hơn so với lượng cố định của ceftolozane thì ổn định hơn từ 35% đến 90% so với các chế phẩm ceftolozane đối chứng có ít hơn 125mg natri clorua (ví dụ, mức giảm ceftolozane tính theo % của mẫu chứa 75mg natri clorua là lớn hơn mức giảm ceftolozane tính theo % tương đương của mẫu chứa 190mg natri clorua là 35%). Ngoài ra, các mẫu thu được từ các chế phẩm ceftolozane chứa 125mg, 190mg và 481mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane đã thể hiện mức giảm ceftolozane mà nhỏ hơn mức giảm ceftolozane quan sát được của các chế phẩm chứa 50mg hoặc 75mg natri clorua là lên đến khoảng 90% (ví dụ, mức giảm ceftolozane tính theo % của mẫu chứa 50mg natri clorua là lớn hơn mức giảm ceftolozane tính theo % đối chứng của mẫu chứa 481mg natri clorua là 90%).

Các chế phẩm được làm ổn định về natri ceftolozane có 125mg hoặc nhiều natri clorua hơn so với lượng cố định của 1.000mg hoạt chất ceftolozane cũng có số lượng chất bổ sung thấp hơn được nhận diện theo các đỉnh 1 và 7 có thời gian lưu

đặc trưng được đo bằng HPLC (xem bảng 1, thể hiện thời gian lưu là khoảng 0,1 đối với đỉnh 1 và khoảng 1,3 đối với đỉnh 7 so với ceftolozane được đo theo phương pháp HPLC của ví dụ 1). Cụ thể là, các chế phẩm natri clorua ceftolozane được làm ổn định này được đặc trưng bởi mức ít hơn khoảng từ 37 đến 94% của chất liệu của đỉnh 1 và mức ít hơn khoảng từ 38 đến 306% của chất liệu của đỉnh 7 (được đo bằng các diện tích đỉnh theo HPLC tương ứng) so với các chế phẩm ceftolozane tương đương có ít hơn 125mg natri clorua (ví dụ, xem nghiên cứu 7 ngày về tính ổn định ở ví dụ 5). Liên quan đến dữ liệu trong bảng 7 (hình 5), lượng chế phẩm của đỉnh 1 (được đo bằng HPLC theo ví dụ 1) được đo bằng mức tăng đỉnh 1 tính theo % đỉnh theo HPLC trong quá trình thử nghiệm 7 ngày về tính ổn định của ví dụ 5.

Cụ thể là, các mẫu chứa 125mg, 190mg và 481mg của natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane đã thể hiện ít nhất mức giảm 37% về lượng của chế phẩm đỉnh 1 quan sát được của các chế phẩm chứa ít nhất 125mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane này, so với các chế phẩm có 50mg hoặc 75mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane (ví dụ, mức tăng đỉnh 1 tính theo % của mẫu chứa 75mg natri clorua là lớn hơn mức giảm ceftolozane tính theo % tương đương của mẫu chứa 190mg natri clorua là khoảng 37%). Ngoài ra, các chế phẩm chứa 125mg, 190mg và 481mg của natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane đã thể hiện mức giảm lượng của chế phẩm đỉnh 1 quan sát được của các chế phẩm chứa ít nhất 125mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane này là lên đến 94%, so với các chế phẩm có 50mg hoặc 75mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane (ví dụ, mức tăng đỉnh 1 tính theo % của mẫu chứa 50mg natri clorua là lớn hơn mức giảm ceftolozane tính theo % tương đương của mẫu chứa 481mg natri clorua là khoảng 94%).

Có thể lựa chọn dạng bào chế của các dược phẩm để giảm thiểu mức phân hủy các dược chất cấu thành và để tạo ra chế phẩm mà ổn định trong nhiều điều kiện bảo quản.

Dược đề xuất trong tài liệu này là các dược phẩm hữu ích dùng để điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn chứa ceftolozane và natri clorua, trong đó natri clorua có mặt với lượng đủ để làm ổn định ceftolozane. Cũng được đề xuất trong tài liệu này là các dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua, trong đó natri

clorua có mặt với lượng đủ để làm ổn định ceftolozane. Thuận lợi là, các dược phẩm này có ít hợp chất bổ sung hơn và ổn định hơn về mặt hóa học, và do đó, có thể bảo quản được trong khoảng thời gian lâu hơn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 75% trở lên sau 3 ngày ở 70°C. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 75% trở lên sau 3 ngày ở 70°C. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 80% trở lên, từ 85% trở lên, từ 90% trở lên, từ 95% trở lên, từ 97% trở lên, hoặc từ 99% trở lên sau 3 ngày ở 70°C.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 94,8% trở lên sau 3 ngày ở 60°C. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 94,8% trở lên sau 3 ngày ở 60°C. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là từ 95% trở lên, từ 96% trở lên, từ 97% trở lên, từ 98% trở lên, hoặc từ 99% trở lên sau 3 ngày ở 60°C.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này giảm 3,1% trở xuống sau 3 ngày ở 60°C. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này giảm 3,1% trở xuống sau 3 ngày ở 60°C. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này giảm 3,0% trở xuống, 2,5% trở xuống, 2,0% trở xuống, 1,5% trở xuống, hoặc 1% trở xuống sau 3 ngày ở 60°C.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa khoảng 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 189mg natri từ natri clorua, và không lớn hơn 0,03% theo sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) của tạp chất RT63 ở thời gian lưu là 63 phút quan sát được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perchlorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C, dược phẩm thu được bằng quy trình bao gồm bước làm đông khô dung dịch nước chứa 189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô, và bào chế dược phẩm từ chế phẩm ceftolozane đông khô.

Theo một phương án, dược phẩm này chứa tổng lượng là 1.000mg hoạt chất ceftolozane. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm thu được bằng quy trình bao gồm bước làm đông khô dung dịch nước chứa 189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1.000mg ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô.

Theo một phương án, độ pH của dung dịch nước là 5,0 đến 7,0, ví dụ, 6,0 đến 7,0, và dung dịch nước còn chứa L-arginin. Theo một phương án khác, dược

phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa và còn chứa axit xitric. Theo một phương án khác, chế phẩm này là dạng liều đơn vị trong vật chứa chứa tazobactam và 189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat.

Theo một phương án khác, dung dịch nước còn chứa L-arginin và axit xitric; độ pH của dung dịch nước là 6,0 đến 7,0 trước khi làm đông khô; và được phẩm này còn chứa tazobactam được trộn với chế phẩm ceftolozane đông khô.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất vật chứa chứa dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, dược phẩm này chứa 189mg natri từ natri clorua, và 1.000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat.

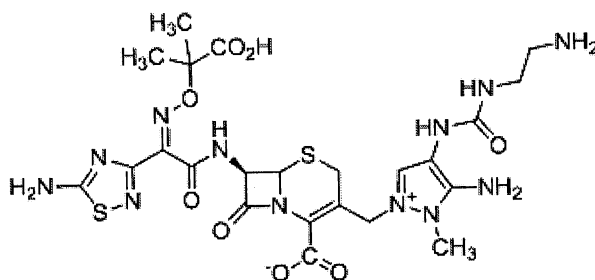
Theo một phương án, vật chứa này chứa ceftolozane sulfat, tazobactam và natri clorua và không lớn hơn 0,03% theo sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) của tạp chất RT63 ở thời gian lưu là 63 phút quan sát được bằng HPLC có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perchlorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.

Thông thường, các chế phẩm kháng sinh không chứa natri clorua hoặc chứa chỉ một lượng natri clorua nhỏ. Ví dụ, Maxipime®, chất này được phê chuẩn dùng cho bệnh viêm phổi, liệu pháp thực nghiệm dùng cho bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính, tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng và tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng, các tình trạng nhiễm khuẩn cấu trúc da và da không biến chứng, và tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng, là hỗn hợp khô của cefepim hydroclorua và L-arginin, trong đó hỗn hợp này không chứa natri clorua. Cefazolin® dùng để tiêm, chất này được phê chuẩn dùng cho nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường niệu, nhiễm khuẩn cấu trúc da và da, nhiễm khuẩn đường dẫn mật, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn đường sinh dục, nhiễm khuẩn huyết, và viêm màng trong tim và phòng bệnh trong khoảng thời gian phẫu thuật, chứa natri cefazolin đông khô mà không chứa muối natri bổ sung. Ngoài ra, Rocephin®, chất này được phê chuẩn dùng cho nhiễm khuẩn đường

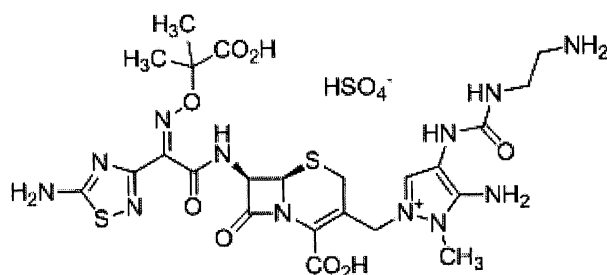
hồ hấp dưới, viêm tai giữa cấp tính do nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn cấu trúc da và da, nhiễm khuẩn đường niệu, bệnh lậu không biến chứng, bệnh viêm vùng chậu, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn trong vùng bụng, bệnh viêm màng não, và phòng bệnh trong phẫu thuật, chứa natri ceftriaxone mà chỉ chứa 13,5mg của natri tự do trong mỗi 1000mg của natri ceftriaxone, mức này bằng 34mg natri clorua trong mỗi 1000mg của natri ceftriaxone nếu natri tự do này ở dạng natri clorua. Ngược lại, các dược phẩm được đề xuất trong tài liệu này (các dược phẩm chứa ceftolozane và natri clorua, và các chế phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và natri clorua), có lượng natri clorua cao, ví dụ, 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane.

Ceftolozane

Hợp chất 5-amino-4-[[[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino]-2-[[[(6*R*,7*R*)-7-((2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methyletoxy)imino]acetamido)amino)-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]monosulfat (còn được gọi là ceftolozane sulfat, FR264205, “CXA-101”) là hợp chất cephalosporin (được thể hiện dưới đây), phương pháp tổng hợp chất này được mô tả trong patent Mỹ số 7,129,232, trong đó hợp chất này còn được đặt tên là 7β-[(*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-carboxy-1-methyletoxyimino)acetamido]-3-{3-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-2-methyl-1-pyrazol-5-yl]methyl-3-cephem-4-carboxylat. Ceftolozane có công thức hóa học dưới đây và số đăng ký CAS 689293-68-3. “Ceftolozane” có thể được cung cấp ở dạng muối, ceftolozane sulfat.



Ceftolozane



Ceftolozane sulfat

Trừ khi có quy định khác trong tài liệu này, cụm từ “1000mg ceftolozane” hoặc “1g ceftolozane” được dùng để chỉ lượng của ceftolozane chứa trọng lượng tương đương của bazơ tự do của ceftolozane được cung cấp ở dạng bazơ tự do hoặc dạng muối thích hợp bất kỳ, khi thấy thích hợp. Ví dụ, chế phẩm chứa 1000mg ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat rắn sẽ chứa nhiều hơn 1000mg chất liệu (ví dụ, do ít nhất là trọng lượng bổ sung của ion đối sulfat). Tốt hơn là, ceftolozane có mặt ở dạng ceftolozane sulfat. Nếu chế phẩm ceftolozane sulfat chứa “1000mg ceftolozane”, thì nó bao gồm lượng ceftolozane sulfat chứa 1000mg phân tử ceftolozane ở dạng tương đương bazơ tự do. Ví dụ, như được thể hiện trong bảng 29, 1147mg ceftolozane sulfat tương ứng với 1000mg bazơ tự do ceftolozane.

Theo một phương án khác, “1000mg ceftolozane” được dùng để chỉ lượng của ceftolozane mà được xem là một đương lượng sinh học bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration - FDA), tức là, đối với mức này, khoảng tin cậy 90% của Cmax trung bình tương đối, AUC(0-t) và AUC(0-∞) là trong phạm vi 80,00% đến 125,00% chế phẩm tham chiếu vào lúc đối (xem tài liệu: “Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations”. Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration, 2003).

“Hoạt chất ceftolozane” được dùng để chỉ phần có hoạt tính của dạng muối của ceftolozane, tức là, dạng bazơ tự do của ceftolozane.

Như được sử dụng trong tài liệu này, “125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane” được dùng để chỉ tỷ lệ giữa natri clorua và đương lượng bazơ tự do ceftolozane. Ví dụ, “125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane” bao gồm, ví dụ, 62,5mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 500mg ceftolozane, cũng như, ví dụ, 25 đến 200mg natri clorua trong mỗi 200mg ceftolozane, v.v..

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane như được mô tả trong tài liệu này.

II. Ceftolozane với sự có mặt của tazobactam

Cũng đã quan sát thấy rằng các dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi gam ceftolozane thể hiện tính ổn định hóa học tốt hơn và có ít hợp chất bổ sung hơn các dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam, nhưng ít natri clorua hơn (ví dụ, xem, ví dụ 8). Theo các phương án cụ thể được mô tả trong tài liệu này, đã phát hiện thấy các dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane là ổn định hơn các chế phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi gam ceftolozane.

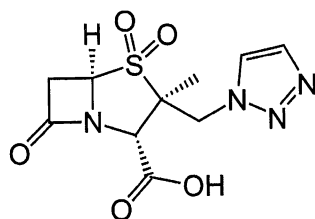
Việc bổ sung lượng natri clorua cao hơn vào các chế phẩm CXA-201 (ví dụ, 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane) cũng ức chế sự hình thành các hợp chất bổ sung nhất định. Việc bổ sung khoảng 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane vào chế phẩm CXA-201 cũng có thể ức chế sự hình thành các hợp chất bổ sung nhất định. Ví dụ, trong một thử nghiệm, các chế phẩm CXA-201 chứa từ 125 đến 481mg natri clorua

trong mỗi 1000mg ceftolozane đã làm giảm lượng chế phẩm có thời gian lưu là 63 phút (“RT 63”) sau ba tháng ở 25°C (xem các số đo HPLC được thể hiện ở ví dụ 8A).

Do vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là 94,9% hoặc cao hơn sau 3 ngày ở 60°C. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane, tazobactam, và khoảng 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, trong đó độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là 94,9% hoặc cao hơn sau 3 ngày ở 60°C. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm này là 95% hoặc cao hơn, 96% hoặc cao hơn, 97% hoặc cao hơn, 98% hoặc cao hơn, hoặc 99% hoặc cao hơn sau 3 ngày ở 60°C.

Tazobactam

Hợp chất 4,4-đioxit của axit (2S,3S,5R)-3-metyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (còn được gọi là tazobactam) là chất ức chế β -lactamaza có cấu trúc dưới đây:



Như được sử dụng trong tài liệu này, tazobactam có thể là axit tự do, muối natri, muối arginin, hoặc hydrat hoặc solvat của chúng. Các cụm từ “250mg đến 750mg tazobactam”, “250mg đến 700mg tazobactam”, “300mg đến 700mg tazobactam”, “300mg đến 650mg tazobactam”, “350mg đến 650mg tazobactam”, “350mg đến 600mg tazobactam”, “400mg đến 600mg tazobactam”, “400mg đến 550mg tazobactam”, “450mg đến 550mg tazobactam” hoặc “khoảng 500mg tazobactam” được dùng để chỉ lượng tazobactam chứa trọng lượng tương đương axit tự do của tazobactam được cung cấp ở dạng axit tự do hoặc dạng muối thích hợp bất kỳ. Ví dụ, chế phẩm chứa 500mg tazobactam ở dạng natri tazobactam rắn sẽ chứa nhiều hơn 500mg chất liệu (ví dụ, do ít nhất là trọng lượng bổ sung của natri ion đối). Ví dụ, như được thể hiện trong bảng 29, 537mg natri tazobactam tương ứng với 500mg của axit tự do tazobactam. Tốt hơn là, tazobactam có mặt ở dạng natri tazobactam. Nếu chế phẩm natri tazobactam chứa “500mg tazobactam” thì nó bao gồm lượng natri tazobactam chứa 500mg phân tử tazobactam ở dạng tương đương axit tự do.

Theo một phương án, tazobactam là bột natri tazobactam vô trùng. Theo một phương án khác nữa, bột natri tazobactam vô trùng được tạo ra bằng cách làm trung hòa axit tazobactam với natri bicacbonat, sau đó là làm đông khô.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “hoạt chất tazobactam” được dùng để chỉ phần có hoạt tính của dạng muối của tazobactam, tức là, axit tự do tazobactam.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm này còn chứa natri tazobactam ở lượng tương đương là 500mg của axit tự do tazobactam ở dạng bột được đông khô trong mỗi 1000mg ceftolozane (đương lượng bazơ tự do, khan).

III. Các dược phẩm lỏng hoặc các dạng bào chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) chứa ceftolozane và tazobactam, trong đó dược phẩm này là thích hợp để dùng trong tĩnh mạch. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án khác, dược phẩm này còn chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) được bào chế bằng cách hoàn nguyên chế phẩm ceftolozane và tazobactam với nước vô trùng và/hoặc dung dịch muối vô trùng đẳng trương, sau đó là pha loãng với nước vô trùng và/hoặc dung dịch muối vô trùng đẳng trương. Theo một phương án, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) được bào chế bằng cách hoàn nguyên chế phẩm ceftolozane và tazobactam với dung dịch muối vô trùng đẳng trương, sau đó là pha loãng với dung dịch muối vô trùng đẳng trương. Theo một phương án khác, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 300mOsm/kg đến 900mOsm/kg, bao gồm cả các chế phẩm tiêm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 350 đến 900mOsm/kg đến từ 350 đến 800mOsm/kg, từ 400 đến 500mOsm/kg và từ 500 đến 600mOsm/kg. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) chứa 1.000mg hoạt chất ceftolozane và 500mg hoạt chất tazobactam (ở dạng muối được dụng của nó) có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 400mOsm/kg đến 500mOsm/kg (ví dụ, từ 446 đến 478mOsm/kg, từ 440 đến 480mOsm/kg, từ 420 đến 490mOsm/kg). Theo một phương án khác nữa, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) chứa 2.000mg hoạt chất ceftolozane và 1000mg hoạt chất tazobactam (ở dạng muối được dụng của nó) có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 500mOsm/kg và 650mOsm/kg. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) có độ thẩm thấu thấp hơn 600mOsm/kg (ví dụ, từ 290 đến 610mOsm/kg, từ 350 đến 605 mOsm/kg, từ 550 đến 605 mOsm/kg, từ 589 đến 604 mOsm/kg). Theo một phương án khác, ceftolozane và tazobactam của dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) được kiểm soát đến độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7. Theo một

phương án khác nữa, ceftolozane và tazobactam của dược phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch truyền vào tĩnh mạch) được kiểm soát đến độ pH=6.

Theo một phương án, các phương pháp này còn bao gồm bước hoàn nguyên hỗn hợp đông khô trong dung môi nước, sao cho dung dịch thu được là thích hợp để truyền. Có thể hoàn nguyên hỗn hợp này trong dung dịch muối và/hoặc nước vô trùng dùng để tiêm.

Các phương pháp bào chế các dược phẩm chứa ceftolozane và natri clorua

Có thể thu được các dược phẩm chứa ceftolozane và lượng hữu hiệu làm ổn định của chất làm ổn định bằng cách làm đông khô. Như được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, phương pháp làm đông khô là quy trình làm khô lạnh trong đó nước được làm thăng hoa từ dung dịch đông lạnh của một hoặc nhiều chất tan. Các phương pháp làm đông khô cụ thể được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, Eighteenth Edition, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990). Có thể bào chế dược phẩm chứa ceftolozane bằng cách bổ sung lượng làm ổn định của natri clorua theo một tỷ lệ cố định vào ceftolozane trong dung dịch nước trước khi làm đông khô, sau đó, làm đông khô dung dịch này để thu được chế phẩm đông khô chứa natri clorua và ceftolozane.

Cụ thể là, các dược phẩm kháng sinh có thể bao gồm ceftolozane sulfat đã được làm ổn định thu được bằng quy trình bao gồm các bước: làm đông khô dung dịch nước chứa ceftolozane và lượng hữu hiệu làm ổn định của chất làm ổn định, trong đó lượng hữu hiệu làm ổn định của chất làm ổn định nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg (tốt hơn là, từ 300mg đến 500mg) chất làm ổn định trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong dung dịch nước trước khi làm đông khô. Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat) và lượng hữu hiệu làm ổn định của chất làm ổn định có thể được làm tan trong dung dịch nước mà có thể được làm đông khô để thu được dược phẩm ceftolozane đã được làm ổn định.

Phương pháp này có thể còn bao gồm các bước: (1) tạo dung dịch chứa natri clorua và ceftolozane hoặc muối của nó, sau đó làm đông khô dung dịch này; và (2)

kết hợp ceftolozane đã được làm đông khô với các thành phần khác (ví dụ, chất ức chế β -lactamaza, như tazobactam, hoặc chất ức chế β -lactamaza đã được làm đông khô, như tazobactam đã được làm đông khô) để thu được dược phẩm. Dược phẩm thu được có thể là bột dùng để hoàn nguyên để thu được dược phẩm tiêm mà có thể cho bệnh nhân dùng được trong tĩnh mạch. Theo một phương án khác nữa, phương pháp này bao gồm bước bổ sung 189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane trong dung dịch nước, sau đó, làm đông khô dung dịch này để thu được chất liệu đã được làm đông khô chứa natri clorua và ceftolozane sulfat theo một tỷ lệ hữu hiệu để tạo ra sản phẩm có ít hơn 0,03% của tạp chất RT63 như phát hiện được bằng HPLC ở ví dụ 2.

A. Trộn

Theo các phương án khác, có thể thu được các dược phẩm chứa ceftolozane bằng các phương pháp bao gồm các bước: (1) bổ sung lượng làm ổn định của natri clorua vào ceftolozane một cách tùy ý, sau đó làm đông khô đồng thời hoặc phun khô ceftolozane và natri clorua; và (2) kết hợp sản phẩm của bước (1) với các thành phần khác. Ví dụ, có thể kết hợp sản phẩm của bước (1) với chất ức chế β -lactamaza, như tazobactam (số CAS#: 89786-04-9), avibactam (số CAS# 1192500-31-4), Sulbactam (số CAS# 68373-14-8) và/hoặc clavulanat (số CAS# 58001-44-8). Chất ức chế beta lactamaza có thể được bao gồm ở dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình, như tazobactam đã được làm đông khô hoặc tazobactam tinh thể (ví dụ, các patent Mỹ số 8,476,425 và 5,763,603) để thu được dược phẩm.

Các dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam có mức hợp chất RRT 1,22 giảm hoặc thậm chí là không thể phát hiện được (ví dụ, bao gồm cả các mức của RRT 1,22 mà không phát hiện được bằng HPLC theo ví dụ 1 và/hoặc chứa ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC theo ví dụ 1) có thể thu được bằng cách trộn chế phẩm thứ nhất chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ceftolozane khi không có mặt tazobactam với chế phẩm thứ hai chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của tazobactam khi không có mặt ceftolozane để tạo dược phẩm được trộn.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, hợp chất RRT 1,22 có thể được tạo ra bằng phản ứng giữa ceftolozane và axit formylaxetic, sản phẩm phụ của tazobactam như được minh họa trong tài liệu: Marunaka *et al.* (Chem. Pharm. Bull. 1988, Vol. 36 (11), pp. 4478-4487).

Hình 1 là lưu đồ biểu thị các bước để bào chế chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane (được gọi là CXA-101) và tazobactam bằng cách sử dụng quy trình trộn, trong đó ceftolozane và tazobactam được làm đông khô một cách tách biệt trước khi trộn như được mô tả trong tài liệu này.

Chế phẩm ceftolozane (thứ nhất) có thể được bào chế khi không có mặt tazobactam bằng cách tạo dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat và các thành phần khác bao gồm cả tá dược, chất làm ổn định, chất phụ gia điều chỉnh độ pH (ví dụ, dung dịch đệm) và các chất tương tự. Các ví dụ không hạn chế về các chất phụ gia này bao gồm natri clorua, axit xitric và L-arginin. Ví dụ, việc sử dụng natri clorua tạo ra độ ổn định cao hơn; L-arginin được sử dụng để điều chỉnh độ pH của dung dịch nước (ví dụ, đến độ pH từ 6 đến 7) và để làm tăng tính tan của ceftolozane; và axit xitric được sử dụng để ngăn chặn hiện tượng biến màu của sản phẩm, do khả năng của nó trong việc tạo chelat ion kim loại. Tốt hơn là, dung dịch nước thứ nhất chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane. Ceftolozane có thể được bao gồm ở lượng ceftolozane sulfat có công thức (I) chứa ít nhất 1.000mg hoạt chất ceftolozane. Sau đó, dung dịch nước (thứ nhất) này được làm đông khô để tạo chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất, chất này được kết hợp với tazobactam, ví dụ, tazobactam đã được làm đông khô (ví dụ, natri tazobactam đã được làm đông khô) hoặc tazobactam tinh thể.

Có thể bào chế chế phẩm tazobactam (thứ hai) khi không có mặt ceftolozane bằng cách tạo dung dịch thứ hai chứa tazobactam. Tazobactam có thể được bao gồm lượng tạo ra 500mg hoạt chất tazobactam trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane (tức là, tỷ lệ trọng lượng giữa hoạt chất tazobactam và hoạt chất ceftolozane là 1:2). Trừ khi có quy định khác, tazobactam có thể là axit tự do, muối natri, muối arginin, hoặc hydrat hoặc solvat của chúng. Theo một phương án, tazobactam trong chế phẩm tazobactam (thứ hai) là axit tazobactam và chế phẩm thứ hai này còn chứa natri bicarbonat hoặc natri hydroxit. Việc làm đông khô tazobactam với sự có mặt

của natri bicarbonat hoặc natri hydroxit tạo ra natri tazobactam đã được làm đông khô, sau đó, chất này còn được trộn với chế phẩm ceftolozane (thứ nhất) đông khô.

Có thể thu được các dược phẩm có lượng hợp chất RRT 1,22 giảm hoặc không thể phát hiện được bằng cách làm đông khô ceftolozane mà không có axit formylaxetic và/hoặc tazobactam trong các điều kiện mà phòng ngừa được hiện tượng hình thành RRT 1,22 (ví dụ, ví dụ 9). Có thể phát hiện sự có mặt của RRT 1,22 bằng HPLC (ví dụ, các ví dụ 1, 6 và 7). Các phương pháp làm đông khô cụ thể được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, Eighteenth Edition, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990). Có thể tránh được sự hình thành hợp chất có công thức (III) bằng cách ngăn chặn phản ứng của ceftolozane và axit formylaxetic. Theo một phương án, có thể ức chế hợp chất có công thức (III) bằng cách làm đông khô ceftolozane sulfat và tazobactam một cách tách biệt trong dung dịch tách biệt, và sau đó, trộn các chế phẩm đông khô này để tạo dược phẩm.

Theo một khía cạnh, các dược phẩm kháng sinh chứa ceftolozane và tazobactam có ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm các bước: (a) làm đông khô ceftolozane khi không có mặt tazobactam để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô, và (b) trộn chế phẩm ceftolozane đông khô với chế phẩm chứa tazobactam trong các điều kiện thích hợp để đạt được mức độ tinh khiết được đề cập trên đây, ví dụ, bằng cách trộn với tazobactam tinh thể hoặc tazobactam được làm đông khô.

Theo một khía cạnh khác, các dược phẩm kháng sinh chứa ceftolozane và tazobactam và ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm các bước: (a) làm đông khô tazobactam khi không có mặt ceftolozane để thu được chế phẩm tazobactam đông khô, và (b) trộn chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô với chế phẩm chứa ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat đã được làm đông khô).

Theo khía cạnh thứ ba, các dược phẩm kháng sinh chứa ceftolozane và tazobactam và ít hơn 0,15%, 0,10%, 0,05% hoặc 0,03% theo trọng lượng; hoặc từ 0,03% đến 0,05%, 0,03% đến 0,1% hoặc 0,03% đến 0,15% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm các bước: (a) làm đông khô tazobactam khi không có mặt ceftolozane để thu được chế phẩm tazobactam đông khô, (b) làm đông khô ceftolozane khi không có mặt tazobactam để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô, và (c) trộn chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô với chế phẩm ceftolozane đông khô.

Các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III), ceftolozane và tazobactam có thể được bào chế để điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm cả dùng dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch). Ngoài ra, các dược phẩm có thể chứa tá dược, chất làm ổn định, chất phụ gia điều chỉnh độ pH (ví dụ, dung dịch đệm) và các chất tương tự. Các ví dụ không hạn chế về các chất phụ gia này bao gồm natri clorua, axit xitric và L-arginin. Ví dụ, việc sử dụng natri clorua tạo ra độ ổn định cao hơn; L-arginin được sử dụng để điều chỉnh độ pH và để làm tăng tính tan của ceftolozane; và axit xitric được sử dụng để ngăn chặn hiện tượng biến màu của sản phẩm, do khả năng của nó trong việc tạo chelat ion kim loại. Theo một phương án cụ thể, các dược phẩm được mô tả trong tài liệu này được bào chế để dùng bằng cách truyền hoặc tiêm vào tĩnh mạch.

Các dược phẩm kháng sinh khác có thể bao gồm ceftolozane sulfat và hợp chất có công thức (III). Ví dụ, các dược phẩm chứa 0,13%, 0,15%, 0,30%, 0,38%, 0,74% hoặc 0,97% của hợp chất có công thức (III) trong tài liệu này. Các dược phẩm kháng sinh có thể được cung cấp ở dạng liều đơn vị (ví dụ, trong vật chứa). Dạng liều đơn vị có thể được hòa tan với chất mang dược dụng, và sau đó, được cho dùng trong tĩnh mạch. Dạng liều đơn vị chứa 1000mg hoạt chất ceftolozane và 500mg tazobactam, thông thường 1000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat và 500mg của hoạt chất tazobactam ở dạng natri tazobactam, arginine hoặc axit tự do. Dạng liều đơn vị thường được bảo quản trong vật chứa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị của dược phẩm chứa 1.000mg ceftolozane và 500mg tazobactam, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng

biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, dược phẩm này chứa ceftolozane sulfat và tazobactam, thu được bằng quy trình bao gồm các bước: làm đông khô dung dịch nước này để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô, trong đó dung dịch nước chứa nước, ceftolozane sulfat, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong dung dịch nước, lượng L-arginin để tạo ra độ pH là từ 6 đến 7 trong dung dịch trước khi làm đông khô; và trộn chế phẩm ceftolozane đông khô với chế phẩm tazobactam đông khô theo lượng tạo ra tỷ lệ là khoảng 500mg axit tự do tazobactam trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane để thu được dạng liều đơn vị.

Một phương án khác của sáng chế là vật chứa chứa dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng. Có thể thu được vật chứa này bằng quy trình bao gồm các bước: a) làm đông khô dung dịch nước chứa 189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat và còn chứa axit xitric, và L-arginin để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô; và b) đổ lượng chế phẩm đã được làm đông khô đủ vào vật chứa để thu được dạng liều đơn vị chứa 189mg natri từ natri clorua và 1.000mg hoạt chất ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat. Theo một khía cạnh, độ pH của dung dịch nước là 6,0 đến 7,0. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách hoàn nguyên dược phẩm này trong vật chứa (ví dụ, với 10ml chất pha loãng như nước dùng để tiêm hoặc nước muối đẳng trương), sau đó bổ sung dược phẩm đã được hoàn nguyên vào chất mang dùng để tiêm (ví dụ, 100ml dung dịch muối đẳng trương hoặc chất mang được dụng khác dùng trong tĩnh mạch). Tùy ý, vật chứa này còn được đổ đầy bằng tazobactam (ví dụ, tazobactam đã được làm đông khô như natri tazobactam). Theo một khía cạnh khác nữa, dược phẩm này là chế phẩm lỏng chứa 189mg natri từ natri clorua, 1.000mg hoạt chất ceftolozane và tazobactam theo lượng đem lại 500mg đương lượng axit tazobactam trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa và độ pH của dung dịch nước là 6,0 đến 7,0.

Dược phẩm trong vật chứa cũng có thể là ceftolozane/tazobactam dùng cho thuốc thành phẩm tiêm, 1000mg/500mg. Dược phẩm này được trình bày ở dạng kết

hợp của hai loại bột vô trùng có hoạt tính trong một vật chứa đơn lẻ được dự định dùng để hoàn nguyên và tiêm truyền vào tĩnh mạch. Theo một phương án, thuốc thành phẩm được bào chế bằng cách chuyển hóa ceftolozane sulfat thành bột bán thành phẩm của thuốc thành phẩm vô trùng (chế phẩm) với tá dược axit xitric, natri clorua và L-arginin. Quy trình này có thể được thực hiện bằng cách làm đông khô, như được mô tả trong tài liệu này. Dược chất natri tazobactam có thể được trình bày ở dạng bột vô trùng mà không có tá dược bất kỳ. Dược chất natri tazobactam có thể được làm đông khô, được phun khô hoặc được cung cấp ở dạng chất liệu tinh thể. Sau đó, thuốc thành phẩm được điều chế bằng cách đổ theo cách vô trùng hai loại bột (ví dụ, hai loại bột thuốc đã được làm đông khô một cách tách biệt) một cách liên tiếp vào một vật chứa đơn lẻ.

Theo một phương án, vật chứa chứa ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm chứa xấp xỉ 2255mg chế phẩm bột ceftolozane vô trùng mà chứa 1147mg ceftolozane sulfat, mức này tương đương với 1000mg bazơ tự do ceftolozane, cũng như xấp xỉ 537mg dược chất natri tazobactam vô trùng, tương đương với 500mg axit tự do tazobactam. Vào thời điểm dùng thuốc, vật chứa được hoàn nguyên với 10ml chất dẫn, dextroza USP 5% vô trùng dùng để tiêm, nước dùng để tiêm hoặc natri clorua USP 0,9% dùng để tiêm, sau đó, lượng chứa trong vật chứa còn được pha loãng trong túi truyền chứa natri clorua USP 0,9% dùng để tiêm hoặc dung dịch tiêm dextroza USP 5%, dùng cho phương thức dùng thuốc. Các thành phần cấu thành này được thể hiện trong bảng 29.

Dược phẩm có thể bao gồm ceftolozane sulfat và tazobactam theo lượng tạo ra 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, và 0,03% đến 0,15% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C. Tùy ý, dược phẩm này có thể còn bao gồm 125mg đến 500mg của natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, và L-arginin. Tazobactam trong chế phẩm này có thể là natri tazobactam.

Theo một phương án về các phương pháp điều chế này, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane được kết hợp. Theo một phương án khác về các phương pháp bào chế này, lượng natri clorua được kết hợp là 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án khác về các phương pháp điều chế này, lượng natri clorua được kết hợp là 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane.

Theo một phương án khác về các phương pháp bào chế này, phương pháp này còn bao gồm bước làm đông khô ceftolozane khi không có mặt tazobactam. Theo một phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước làm đông khô tazobactam khi không có mặt ceftolozane.

Do vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,25%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, hoặc 0,05% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 0,1% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22. Theo một phương án, dược phẩm này chứa ít hơn 0,05% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 0,15% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm không chứa lượng có thể phát hiện được của hợp chất RRT 1,22 như đo được bằng HPLC.

Ngược lại, một lượng hợp chất RRT 1,22 lớn hơn được phát hiện trong các chế phẩm của ceftolozane và tazobactam, trong đó các chế phẩm này được tạo ra thông qua phương pháp làm đông khô đồng thời, tức là, ceftolozane và tazobactam được kết hợp và được làm đông khô đồng thời với nhau, trái ngược với việc làm đông khô một cách riêng biệt và được trộn với nhau (ví dụ, xem, các ví dụ 7 và 10).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm kháng khuẩn chứa ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, dược phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm

các bước: làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt tazobactam, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất; và trộn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất với tazobactam để thu được chế phẩm kháng khuẩn chứa ít hơn 0,13% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) (hợp chất RRT 1,22) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C.

Theo một phương án, chế phẩm kháng khuẩn này chứa ít hơn 0,03% của hợp chất có công thức (III) được phát hiện bằng HPLC. Theo một phương án khác, dung dịch nước thứ nhất còn chứa L-arginin theo lượng hữu hiệu để điều chỉnh độ pH của dung dịch nước thứ nhất đến từ 6 đến 7 trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất.

Theo một phương án khác, dược phẩm kháng khuẩn thu được bằng quy trình còn bao gồm các bước: làm đông khô dung dịch thứ hai chứa tazobactam khi không có mặt ceftolozane để tạo chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai; và trộn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất và chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai để thu được chế phẩm kháng khuẩn.

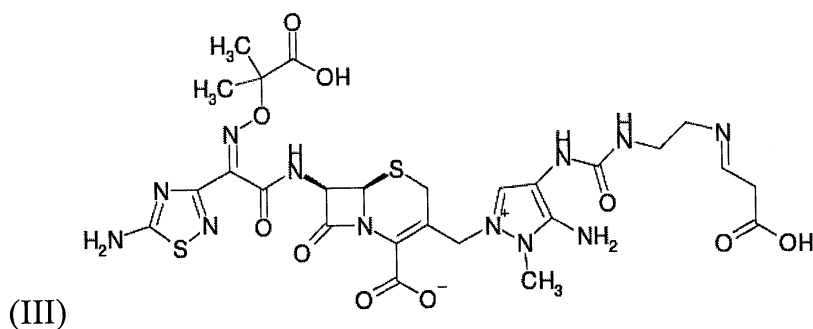
Theo một phương án khác, tazobactam trong dung dịch thứ hai là axit tazobactam, và trong đó axit tazobactam trong dung dịch thứ hai được làm đông khô với sự có mặt của natri bicarbonat để tạo dung dịch tazobactam được làm đông khô thứ hai.

Theo một phương án khác, dung dịch nước thứ nhất chứa L-arginin theo lượng hữu hiệu để tạo ra độ pH là từ 5 đến 7, ví dụ, từ 6 đến 7. Theo một phương án khác, dung dịch nước thứ nhất chứa 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane.

Theo một phương án khác, dung dịch nước thứ nhất còn chứa axit xitric. Theo một phương án khác, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat, axit xitric, natri clorua, L-arginin và nước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, dược phẩm này chứa ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, dược phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm các bước: làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt tazobactam, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, ở độ pH là từ 6 đến 7 trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất; làm đông khô dung dịch thứ hai chứa tazobactam khi không có mặt ceftolozane để tạo chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai; và trộn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất và chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai để thu được chế phẩm kháng khuẩn.

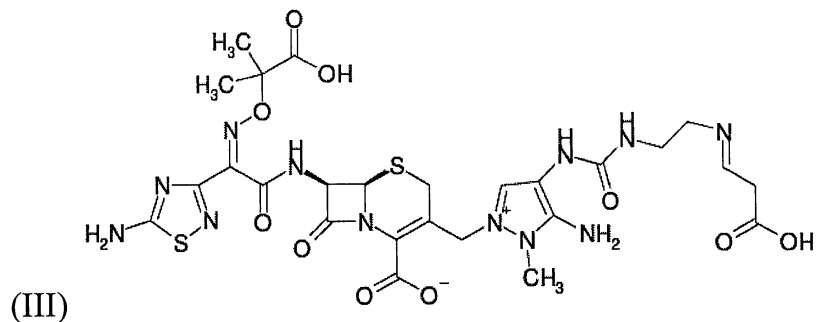
Theo một phương án khác, dạng liều đơn vị chứa tổng lượng không lớn hơn 0,03% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri perchlorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C



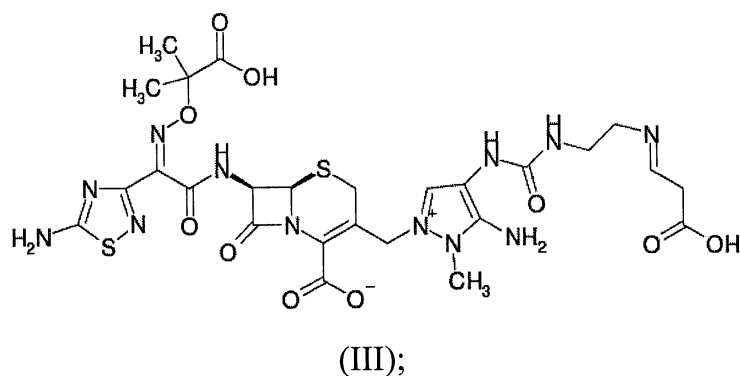
Theo một phương án khác, dạng liều đơn vị chứa tổng lượng là 1.000mg hoạt chất ceftolozane và tổng lượng là 500mg hoạt chất tazobactam.

Theo một phương án khác, dạng liều đơn vị chứa tổng lượng không lớn hơn 0,03% bằng HPLC của hợp chất có công thức (III) có thể phát hiện được ở thời gian lưu so với ceftolozane là 1,22 bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao có sử dụng cột Develosil ODS-UG-5; 5 micromet; 250 x 4,6mm, pha động là dung dịch đệm natri

perclorat (độ pH=2,5)/CH₃CN 90:10 (thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng chảy là 1,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C

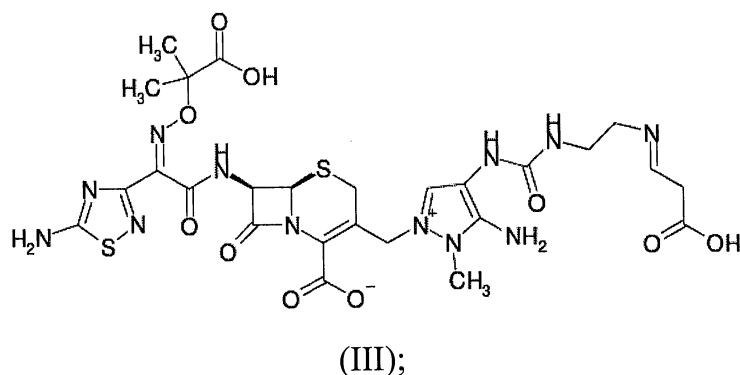


Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III):



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa ceftolozane sulfat. Theo một phương án khác, dược phẩm này còn chứa tazobactam.

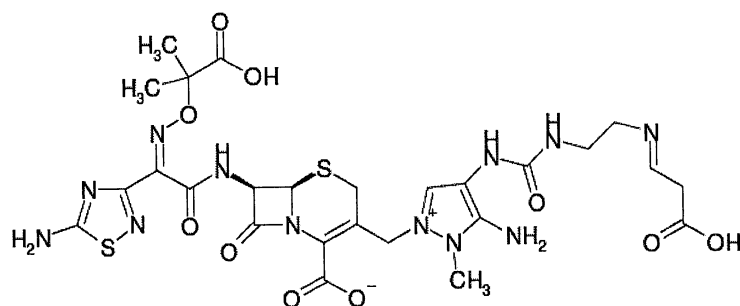
Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm bước cho ceftolozane phản ứng với axit formylaxetic để thu được

hợp chất có công thức (III). Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm bước cho ceftolozane phản ứng với axit tazobactam để thu được hợp chất có công thức (III).

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm các bước: tạo ra dung dịch nước chứa ceftolozane và axit tazobactam; và làm đông khô dung dịch nước này để thu được chế phẩm đông khô chứa hợp chất có công thức (III). Theo một phương án khác, dung dịch nước chứa ceftolozane sulfat và axit tazobactam với tỷ lệ trọng lượng là 2:1 giữa lượng của hoạt chất ceftolozane và lượng của axit tazobactam. Theo một phương án khác, dung dịch nước này chứa natri clorua, ceftolozane sulfat, axit tazobactam và L-arginin.

Theo một phương án khác, dung dịch nước có độ pH là 5,0 đến 7,0, ví dụ, 6,0 đến 7,0. Theo một phương án khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình còn bao gồm bước thực hiện sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) trên chế phẩm đã được làm đông khô để phân lập hợp chất có công thức (III).

Theo một phương án khác, dược phẩm này chứa 0,13% đến 0,97% hợp chất có công thức (III). Theo một phương án khác, dược phẩm này chứa lên đến 0,15% của hợp chất có công thức (III). Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III),



(III),

hợp chất có công thức (III) thu được bằng quy trình bao gồm các bước: tạo ra dung dịch nước chứa axit tazobactam và ceftolozane sulfat theo lượng tạo ra 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg axit tazobactam trong dung dịch nước; làm đông khô dung dịch nước của bước (a) để thu được chế phẩm đông khô chứa hợp

chất có công thức (III); và tạo dạng cho chế phẩm đã được làm đông khô ở dạng được phẩm dùng để phân phối ngoài đường tiêu hóa.

Theo một phương án, độ pH của dung dịch nước là 5,0 đến 7,0, ví dụ, 6,0 đến 7,0. Theo một phương án khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (III) trong chế phẩm đông khô thu được bằng cách làm đông khô dung dịch nước chứa tazobactam và lượng ceftolozane sulfat chứa 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg axit tazobactam.

B. Làm đông khô đồng thời

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa ceftolozane và natri clorua, bao gồm bước kết hợp natri clorua với ceftolozane, trong đó 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane được kết hợp, sau đó làm đông khô hỗn hợp natri clorua ceftolozane. Trong tài liệu này, quy trình này được gọi là “làm đông khô đồng thời”. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa natri clorua, tazobactam, và ceftolozane, bao gồm bước kết hợp natri clorua, tazobactam, và ceftolozane, trong đó 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane được kết hợp, sau đó làm đông khô hỗn hợp của natri clorua, tazobactam, và ceftolozane.

Cũng sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dược phẩm chứa natri clorua, ceftolozane, và tazobactam, bao gồm bước kết hợp natri clorua, tazobactam, và ceftolozane, sau đó phun khô hỗn hợp của natri clorua, ceftolozane, và tazobactam.

Hình 2 là lưu đồ biểu thị các bước bào chế chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane (được gọi là CXA-101) và tazobactam bằng cách sử dụng quy trình làm đông khô đồng thời, như được mô tả trong tài liệu này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ceftolozane sulfat đã được làm ổn định thu được bằng quy trình bao gồm bước làm đông khô dung dịch nước chứa 125mg đến 500mg natri clorua với lượng ceftolozane sulfat

tạo ra 1.000mg hoạt chất ceftolozane, để thu được chế phẩm ceftolozane sulfat được làm ổn định và đông khô.

Theo một phương án, ceftolozane đã được làm ổn định thu được bằng cách làm đông khô natri clorua và ceftolozane sulfat với L-arginin. Theo một phương án khác, ceftolozane đã được làm ổn định thu được bằng cách làm đông khô dung dịch nước có độ pH là 5,0 đến 7,0, ví dụ, 6,0 đến 7,0.

Theo một phương án khác, ceftolozane đã được làm ổn định thu được bằng cách làm đông khô natri clorua và ceftolozane sulfat với L-arginin và axit xitric. Theo một phương án khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án khác, chế phẩm này là dạng liều đơn vị trong vật chứa chứa 125mg đến 500mg natri clorua, 1.000mg ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat, và L-arginin. Theo một phương án khác, dược phẩm này được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án khác, độ pH của dung dịch nước là 6,0 đến 7,0.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật chứa chứa dược phẩm của ceftolozane sulfat đã được làm ổn định, thu được bằng quy trình bao gồm bước: làm đông khô dung dịch nước chứa 125mg đến 500mg natri clorua với lượng ceftolozane sulfat đem lại 1.000mg hoạt chất ceftolozane, để thu được chế phẩm ceftolozane sulfat được làm ổn định và đông khô; đổ chế phẩm ceftolozane đã được làm ổn định và đông khô vào vật chứa.

IV. Phương thức sản xuất với mục đích phòng ngừa tình trạng nhiễm bản chéo

Bản hướng dẫn sản xuất gần đây của FDA (được công bố tháng 4 năm 2013) quy định rằng các cơ sở sản xuất chuyên sản xuất hợp chất beta-lactam không chứa penixilin làm nhạy cảm cần phải “tách biệt một cách hoàn toàn và toàn diện” với các khu vực trong cơ sở này mà trong đó nhóm beta-lactam làm nhạy cảm bất kỳ được sản xuất. Xem tài liệu: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Non-Penicillin Beta-lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination (tháng 4 năm 2013) (“FDA Guidance”). FDA cũng đánh giá việc tách biệt các cơ sở sản xuất penixilin là cách thực hiện sản xuất tốt. Hướng dẫn của FDA có thể được

hiệu là cần đến việc sử dụng cơ sở chuyên biệt để sản xuất các hợp chất kháng sinh bao gồm hợp chất beta-lactam không chứa penixilin (ví dụ, cephalosporin) và hợp chất BLI có vòng beta-lactam (ví dụ, tazobactam). Do vậy, cơ sở mà sản xuất sản phẩm chứa cả cephalosporin và BLI chứa beta-lactam như tazobactam dùng để bán tại Hoa Kỳ thì kể tiếp đó, không thể dùng để sản xuất các sản phẩm chứa vòng beta-lactam bất kỳ khác, không phải là các dạng kết hợp bổ sung của các cephalosporin khác với cùng một hợp chất BLI (ví dụ, các hợp chất beta-lactam không chứa penixilin khác bao gồm cả các chất kháng sinh cephalosporin khác không thể được sản xuất kể tiếp đó trong cơ sở này).

Các chất kháng sinh beta-lactam, bao gồm cả nhóm penixilin và nhóm không penixilin, có chung cấu trúc hóa học cơ bản mà bao gồm cấu trúc amin vòng gồm ba cacbon và một nitơ được gọi là vòng beta-lactam. Chuỗi bên gắn liền với vòng beta-lactam là nhóm biến đổi được gắn vào cấu trúc lõi bằng liên kết peptit; tính biến đổi của chuỗi bên góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn. Vào ngày công bố bản hướng dẫn này, FDA đã phê chuẩn hơn 34 hợp chất beta-lactam làm các thành phần có hoạt tính trong các loại thuốc dùng trên người. (Ví dụ, xem tài liệu: FDA's Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, thường được gọi là Orange Book). Các chất kháng sinh beta-lactam bao gồm năm nhóm dưới đây: penixilin (ví dụ, ampicillin, oxacillin); cephalosporin (ví dụ, cephalexin, cefaclor); penem (ví dụ, imipenem, meropenem); carbacephem (ví dụ, loracarbef); và monobactam (ví dụ, aztreonam). (Yao, JDC, and RC Moellering, Jr., Antibacterial agents, trong Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, edited by PR Murray *et al.*, Washington D.C., ASM Press, 2007.)

Theo hướng dẫn của FDA, cơ sở sản xuất sản xuất sản phẩm dùng để bán tại Hoa Kỳ chứa cả cephalosporin (ví dụ, ceftolozane) và nhân penixilin (ví dụ, tazobactam) không thể được sử dụng kể tiếp đó trong việc sản xuất nhóm bất kỳ khác gồm các sản phẩm beta-lactam, bao gồm cả tất cả các penixilin, cephalosporin, penem, carbacephem và monobactam khác hoặc trong sản xuất các dược phẩm hoàn thiện hoặc các thành phần dược phẩm có hoạt tính khác. Hướng dẫn của FDA quy định rằng các hợp chất beta-lactam cephalosporin (không penixilin) (ví dụ, như ceftolozane) dùng để bán tại Hoa Kỳ phải được “tách biệt một cách hoàn toàn và

toàn diện với” khu vực sản xuất mà sản xuất nhóm bất kỳ khác của hợp chất beta-lactam (ví dụ, các hợp chất trong nhóm penixilin).

Sản phẩm chứa ceftolozane và tazobactam bao gồm cả beta-lactam cephalosporin không chứa penixilin (ceftolozane) và chất ức chế beta-lactamaza có gốc beta-lactam (tazobactam). Theo hướng dẫn của FDA, hai hợp chất này phải được “ tách biệt một cách hoàn toàn và toàn diện”. Do vậy, cần có các phương pháp sản xuất các chế phẩm kháng sinh chứa ceftolozane và tazobactam dùng để bán tại Hoa Kỳ tuân thủ bản hướng dẫn của FDA, cũng như các chế phẩm kháng sinh được sản xuất theo bản hướng dẫn của FDA mà không làm ảnh hưởng đến độ tinh khiết, tính ổn định, và sự an toàn của chế phẩm thu được.

Sáng chế đề xuất các phương pháp sản xuất hoặc bào chế các dược phẩm chứa từ hai hợp chất beta-lactam trở lên theo hướng dẫn của FDA, cũng như các dược phẩm được sản xuất tuân thủ bản hướng dẫn của FDA. Cụ thể là, các phương pháp sản xuất nhất định được đề xuất trong tài liệu này mà tuân theo các tiêu chuẩn được khuyến nghị bởi bản hướng dẫn của FDA để tránh tình trạng nhiễm bẩn chéo các loại thuốc beta-lactam không chứa penixilin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm kháng khuẩn được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn, dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, dược phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt tazobactam, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat, để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất;
- b. trộn chế phẩm ceftolozane đông khô với chế phẩm tazobactam chứa tazobactam được điều chế và được cung cấp khi không có mặt ceftolozane;

trong đó quy trình này được hoàn tất khi không có mặt các hợp chất beta-lactam không cephalosporin khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn

trong vùng bụng biến chứng hoặc tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng, được phẩm này chứa ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1.000mg hoạt chất ceftolozane trong mỗi 500mg hoạt chất tazobactam, được phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt tazobactam, dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat, 125mg đến 500mg của natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane, để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất,
- b. làm đông khô dung dịch thứ hai chứa tazobactam khi không có mặt ceftolozane để tạo chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai; và
- c. trộn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất và chế phẩm tazobactam đã được làm đông khô thứ hai để thu được chế phẩm kháng khuẩn;

trong đó quy trình này được hoàn tất khi không có mặt các hợp chất beta-lactam không cephalosporin khác.

V. Các phương pháp điều trị

Các dược phẩm chứa ceftolozane/tazobactam đang được phát triển ở dạng bào chế dùng trong tĩnh mạch (intravenous - IV) dùng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (complicated urinary tract infection-cUTI) và tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (complicated intra-abdominal infection-cIAI).

Ceftolozane/tazobactam là chế phẩm kháng khuẩn bao gồm ceftolozane, một cephalosporin có hoạt tính cephalosporin kháng khuẩn *pseudomonas* công hiệu, kết hợp với tazobactam, một chất ức chế beta (β)-lactamaza (beta lactamase inhibitor - BLI). Giống như các thành viên khác của nhóm cephalosporin, ceftolozane được cho là sử dụng hoạt tính diệt vi khuẩn của nó bằng cách ức chế các protein liên kết với penicilin thiết yếu (penicillin-binding protein - PBP), đem lại kết quả là ức chế được quá trình tổng hợp thành tế bào và sự chết tế bào kế tiếp. Ceftolozane có hoạt tính chống lại *Pseudomonas aeruginosa* bao gồm cả các chủng mà kháng lại carbapenem, cephalosporin, floquinolon, và aminoglycosit, và các mầm bệnh gram

âm thông thường khác, bao gồm cả hầu hết *Enterobacteriaceae* sản sinh β -lactamaza phổ rộng (extended-spectrum β -lactamase - ESBL). Tazobactam ức chế β -lactamaza nhóm A và C của vi khuẩn do plasmid và nhiễm sắc thể gây ra. Tazobactam được cho là bảo vệ được ceftolozane khỏi sự thủy phân bằng cách liên kết cộng hóa trị các enzym này, và mở rộng phạm vi bao phủ để bao gồm hầu hết *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* sản sinh ESBL, và *Enterobacteriaceae* khác, bao gồm cả một số *Enterobacteriaceae* biểu hiện quá mức AmpC. Tazobactam ức chế hoặc làm giảm hoạt tính của beta-lactamaza (ví dụ, beta-lactamaza của vi khuẩn), và có thể được kết hợp với các hợp chất beta-lactam (ví dụ, các chất kháng sinh), nhờ đó mở rộng phổ của hợp chất beta-lactam và làm tăng độ hiệu nghiệm của hợp chất beta-lactam chống lại vi khuẩn mà sản sinh beta-lactamaza. Hợp chất hoặc chế phẩm có độ hiệu nghiệm chống lại một vi khuẩn nào đó nếu nó tiêu diệt hoặc làm yếu vi khuẩn này, hoặc ức chế hoặc ngăn ngừa sự sinh sản của vi khuẩn này.

Sản phẩm CXA-201 (ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm) đang trải qua quá trình xem xét theo quy định để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI) do các quần thể phân lập dễ mắc phải của vi khuẩn gram âm và vi khuẩn gram dương gây ra như: *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, và *Pseudomonas aeruginosa*. Ở các bệnh nhân mà có nguy cơ nhiễm khuẩn ưa khí- kỵ khí hỗn hợp, cũng có thể sử dụng liệu pháp đồng thời với chất kháng khuẩn kỵ khí.

Sản phẩm CXA-201 (ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm) đang trải qua quá trình xem xét theo quy định để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI), bao gồm cả bệnh viêm bể thận do các quần thể phân lập dễ mắc phải gồm các vi khuẩn gram âm sau đây gây ra: *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*. Theo một phương án, dược phẩm này chứa sản phẩm CXA-201 (ví dụ, vật chứa liều đơn vị của bảng 29 dưới đây) được hoàn nguyên trong chất mang dược dụng (ví dụ, tổng thể tích là 90ml đến 150ml, tốt hơn là khoảng 110ml, của natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm hoặc trong thể tích ban đầu là 10ml đến 20ml nước dùng để tiêm

hoặc natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm, sau đó là pha loãng dung dịch này thành thể tích 100ml của natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm). Có thể truyền được phẩm thu được vào bệnh nhân cần đến được phẩm này để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (ví dụ, bằng cách sử dụng các lần truyền 1 giờ) ba lần mỗi ngày (ví dụ, 8 giờ một lần) trong khoảng thời gian điều trị được khuyến nghị (ví dụ, từ 4 ngày đến 10 ngày).

Liều lượng ưu tiên của (ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm) đối với cUTI và cIAI là 1,5g được cho dùng 8 giờ một lần bằng cách truyền vào tĩnh mạch (IV) trong 1 giờ ở các bệnh nhân ≥ 18 tuổi. Thời gian trị liệu cần phải được hướng dẫn theo tính trầm trọng và vị trí nhiễm khuẩn và diễn tiến vi khuẩn học và diễn tiến lâm sàng của bệnh nhân. Theo một phương án, được phẩm này chứa sản phẩm CXA-201 (ví dụ, vật chứa liều đơn vị của bảng 29 dưới đây) được hoàn nguyên trong chất mang được dụng (ví dụ, tổng thể tích là 90ml đến 150ml, tốt hơn là 110ml, của natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm hoặc trong thể tích ban đầu là 10ml đến 20ml của nước dùng để tiêm hoặc natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm, sau đó là pha loãng dung dịch này vào thể tích 100ml của natri clorua trong nước 0,9% dùng để tiêm). Có thể truyền được phẩm thu được vào bệnh nhân cần đến được phẩm này để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI), bao gồm cả bệnh viêm bể thận (ví dụ, bằng cách sử dụng các lần tiêm truyền 1 giờ) ba lần mỗi ngày (ví dụ, 8 giờ một lần) trong khoảng thời gian điều trị được khuyến nghị (ví dụ 7 ngày).

Ceftolozane/tazobactam thể hiện hoạt tính kháng khuẩn hiệu quả đối với các vi khuẩn gram âm thông thường, bao gồm cả *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*; các vi khuẩn gram dương lựa chọn, bao gồm cả *Streptococcus*; đa số vi khuẩn gây bệnh đường ruột và các loài kỵ khí gram dương lựa chọn, vì vậy làm cho ceftolozane/tazobactam trở thành một lựa chọn có tiềm năng thiết thực đối với mầm bệnh liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn dạ dày-ruột, đường niệu và nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng cũng như tình trạng nhiễm khuẩn đường hô hấp mắc phải ở bệnh viện. Nói chung, phổ gram dương và gram âm của ceftolozane là tương tự với ceftazidime, nhưng hoạt tính kháng khuẩn *Pseudomonas* của nó là hiệu quả nhất trong số tất cả các β -lactam hiện có, bao gồm cả cephalosporin và carbapenem.

Điều quan trọng nhất là, ceftolozane đã thể hiện là có hoạt tính chống lại các chủng của *P. aeruginosa* mà kháng lại carbapenem, cephalosporin, floquinolon, và aminoglycosit, bao gồm cả đa số quần thể phân lập kháng nhiều loại thuốc. Thực sự, nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitory concentration - MIC) cần thiết để ức chế mức tăng trưởng là 90% của vi khuẩn (MIC90) đối với *P. aeruginosa* ($\text{MIC}_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$) là thấp nhất trong số tất cả các chất kháng sinh kháng khuẩn pseudomonas được cho dùng theo cách toàn thân.

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy rằng ceftolozane/tazobactam có phổ hoạt tính rộng chống lại vi khuẩn gram âm. Hoạt tính *in vitro* của ceftolozane và ceftolozane/tazobactam được đánh giá với khoảng rộng của vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm. Đã quan sát thấy rằng tazobactam đã làm tăng hoạt tính của ceftolozane chống lại *Acinetobacter spp.* và các loài thông thường của *Enterobacteriaceae*, bao gồm cả *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, và *Serratia marcescens*. Các dữ liệu giám sát này thể hiện rằng 88% đến 100% của các loài *Enterobacteriaceae* này được ức chế ở mức $< 8 \mu\text{g/ml}$.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của tazobactam và ceftolozane. Theo các phương án nhất định của các phương pháp trên đây, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn là do vi khuẩn sản sinh beta-lactamaza phổ rộng gây ra. Theo các phương án nhất định, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn là do vi khuẩn kháng chất kháng sinh gây ra. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế này là phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa cả tazobactam và ceftolozane. Theo các phương án nhất định của các phương pháp trên đây, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn là do vi khuẩn sản sinh beta-lactamaza phổ rộng

gây ra. Theo các phương án nhất định, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn là do vi khuẩn kháng chất kháng sinh gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa tazobactam, ceftolozane, và ít hơn 0,1% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22. Theo một phương án khác về phương pháp điều trị, dược phẩm này chứa tazobactam, ceftolozane, và ít hơn 0,05% theo trọng lượng của hợp chất RRT 1,22.

Theo các phương án nhất định về các phương pháp điều trị, dược phẩm này còn chứa 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 125mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 200mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 460mg đến 500mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án cụ thể của các phương pháp điều trị, dược phẩm này còn chứa 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane.

Theo các phương án khác về các phương pháp điều trị, dược phẩm này chứa 250mg đến 750mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, ví dụ, 250mg đến 700mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 700mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 300mg đến 650mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 350mg đến 650mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 350mg đến 600mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 600mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 400mg đến 550mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 450mg đến 550mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, hoặc 500mg tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane.

Các ví dụ không hạn chế về tình trạng lây nhiễm vi khuẩn mà có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm các tình trạng nhiễm khuẩn do: các vi khuẩn gram dương tùy ý và ưa khí (ví dụ, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*,

Streptococcus pneumonia, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans group streptococcus*), các vi khuẩn gram âm tùy ý và ưa khí (ví dụ, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter koseri*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella enterica*), các vi khuẩn kỵ khí gram dương (*Clostridium perfringens*), và các vi khuẩn kỵ khí gram âm (ví dụ, nhóm *Bacteroides fragilis* (ví dụ, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, và *B. vulgates*), *Bacteroides distasonis*, *Prevotella melaninogenica*).

Theo các phương án nhất định về các phương pháp được mô tả trong tài liệu này, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn do các vi khuẩn sản sinh beta-lactamaza được điều trị hoặc được kiểm soát. Các ví dụ không hạn chế về các vi khuẩn sản sinh beta-lactamaza bao gồm:

(1) Vi khuẩn sản sinh ESBL (beta-lactamaza phổ rộng) được chọn từ nhóm bao gồm *Enterobacteriaceae spp.*: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (bao gồm cả *K. pneumoniae* và *K. oxytoca*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) và *Bacteroides spp.*;

(2) Vi khuẩn sản sinh CSBL (beta-lactamaza phổ thông thường), mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan đã biết; và

(3) Beta-lactamaza loại AmpC có thể kích thích được, như *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, và *Enterobacter cloacae*.

Theo các phương án nhất định của các phương pháp được mô tả trong tài liệu này, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gắn liền với một hoặc nhiều tình trạng trong số các tình trạng bệnh lý dưới đây:

Bệnh viêm ruột thừa (biến chứng bằng hiện tượng thoát vị hoặc áp xe) và bệnh viêm màng bụng do các chủng sản sinh beta-lactamaza kháng piperaxilin của *Escherichia coli* hoặc các thành viên của nhóm *Bacteroides fragilis* sau đây: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, hoặc *B. vulgates*;

Nhiễm khuẩn cấu trúc da và da biến chứng và không biến chứng, bao gồm cả viêm mô tế bào, áp xe da, và các tình trạng nhiễm khuẩn bàn chân do bệnh đái tháo

đường/thiếu máu cục bộ do các chủng sản sinh beta-lactamaza, kháng piperaxilin của *Staphylococcus aureus* gây ra;

Bệnh lạc màng trong tử cung hậu sản hoặc bệnh viêm vùng chậu do các chủng sản sinh beta-lactamaza, kháng piperaxilin của *Escherichia coli* gây ra;

Bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (chỉ có tính trầm trọng vừa phải) do các chủng sản sinh beta-lactamaza, kháng piperaxilin của *Haemophilus influenza* gây ra;

Bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện (từ vừa phải đến nặng) do các chủng sản sinh beta-lactamaza, kháng piperaxilin của *Staphylococcus aureus* gây ra và do *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, và *Pseudomonas aeruginosa* gây ra. Bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện còn được gọi là bệnh viêm phổi do vi khuẩn gắn liền với máy thở/mắc phải tại bệnh viện (HABP/VABP);

Tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI);

Tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI);

Bệnh viêm bể thận cấp tính; và

Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (systemic inflammatory response syndrome - SIRS).

Sáng chế cũng đề xuất cách sử dụng tazobactam, và hydrat và solvat của nó, kết hợp với ceftolozane, để điều chế được phẩm dùng để điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn. Tình trạng lây nhiễm vi khuẩn có thể là do vi khuẩn gram âm hoặc vi khuẩn gram dương.

Các chế phẩm được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng trong việc điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hoặc *Streptococcus pneumonia* gây ra.

Theo một phương án của các phương pháp điều trị, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn này là tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm. Theo một phương án, các tình trạng nhiễm khuẩn gram âm là tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI) và tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI). Theo một

phương án khác, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm này là do *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, và/hoặc *Klebsiella pneumonia* gây ra.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane, 500mg axit tự do tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, 587mg L-arginin trong mỗi 1000mg ceftolozane, và 21mg axit xitric khan trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI) và tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI). Theo một phương án khác, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm này là bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane, khoảng 500mg đương lượng axit tự do tazobactam trong mỗi 1000mg ceftolozane, khoảng 487mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane, khoảng 600mg L-arginin trong mỗi 1000mg ceftolozane, và khoảng 21mg axit xitric khan trong mỗi 1000mg ceftolozane. Theo một phương án, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (cUTI) và tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng biến chứng (cIAI). Theo một phương án khác, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn gram âm này là bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng nhiễm khuẩn ở động vật có vú, trong đó tình trạng nhiễm khuẩn này là do *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hoặc *Streptococcus pneumoniae* gây ra, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane, tương ứng với xấp xỉ 1000mg của dạng bazơ tự do của ceftolozane; tazobactam, tương ứng với xấp xỉ 500mg của dạng axit tazobactam; và 400mg đến 500mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 500mg đến 650mg L-arginin và 15mg đến 30mg axit xitric khan.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm khuẩn đường niệu, tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng, hoặc bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane, tương ứng với xấp xỉ 1000mg của dạng bazơ tự do của ceftolozane; tazobactam, tương ứng với xấp xỉ 500mg của dạng axit tazobactam; và 400mg đến 500mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này chứa 487mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 500mg đến 650mg L-arginin và 15mg đến 30mg axit xitric khan.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng nhiễm khuẩn ở động vật có vú, trong đó tình trạng nhiễm khuẩn này là do *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hoặc *Streptococcus pneumoniae* gây ra, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa xấp xỉ 1147mg ceftolozane sulfat; xấp xỉ 537mg natri tazobactam; và 400mg đến 500mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 500mg đến 650mg L-arginin và 15mg đến 30mg axit xitric khan.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm khuẩn đường niệu, tình trạng nhiễm khuẩn trong vùng bụng, hoặc bệnh viêm phổi mắc phải ở bệnh viện ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa xấp xỉ 1147mg ceftolozane sulfat; xấp xỉ 537mg natri tazobactam; và 400mg đến 500mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này chứa 487mg natri clorua. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 500mg đến 650mg L-arginin và 15mg đến 30mg axit xitric khan.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng nhiễm khuẩn ở động vật có vú, trong đó tình trạng nhiễm khuẩn này là do *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hoặc *Streptococcus pneumoniae* gây ra, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dược phẩm chứa xấp xỉ 1147mg ceftolozane sulfat; xấp xỉ 537mg natri tazobactam; xấp xỉ 487mg natri clorua; và xấp xỉ 600mg L-arginin. Theo một phương án, dược phẩm này còn chứa 15mg đến 30mg axit xitric khan.

Như được sử dụng trong tài liệu này, “đang điều trị”, “điều trị” hoặc “việc điều trị” mô tả việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích chống lại bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn và bao gồm bước cho dùng dược phẩm theo sáng chế này để làm giảm các triệu chứng hoặc các biến chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn, hoặc để loại bỏ bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Thuật ngữ “điều trị” cũng có thể bao gồm việc điều trị tế bào *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Cụm từ “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu” của hợp chất theo sáng chế có nghĩa là lượng hợp chất đủ để điều trị rối loạn (ví dụ, tình trạng lây nhiễm vi khuẩn). Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu cụ thể mà cần thiết để điều trị cho bệnh nhân hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ (ví dụ, động vật có vú) sẽ phụ thuộc vào một loạt yếu tố bao gồm cả rối loạn đang được điều trị và tính trầm trọng của rối loạn; hoạt tính của hợp chất hoặc chế phẩm cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian dùng thuốc, đường dùng thuốc, và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các loại thuốc được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y khoa (ví dụ, xem tài liệu: Goodman and Gilman’s, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Chiird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu đối với một tình huống đã cho có thể được xác định dễ dàng bằng việc thực hiện thử nghiệm thường quy và nằm trong phạm vi kỹ năng và phán đoán của bác sĩ lâm sàng có trình độ trung bình.

Như được sử dụng trong tài liệu này, “189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane” được dùng để chỉ tỷ lệ giữa natri từ natri clorua và hoạt chất ceftolozane. Ví dụ, “189mg natri từ natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane” bao gồm, ví dụ, 94,5mg natri từ natri clorua trong mỗi 500mg ceftolozane, cũng như, ví dụ, 47,25mg natri từ natri clorua trong mỗi 250mg ceftolozane. Ngoài ra, “1.000mg ceftolozane ở dạng ceftolozane sulfat” được dùng để chỉ lượng của ceftolozane sulfat hữu hiệu để đem lại 1.000mg ceftolozane. “189mg natri từ natri clorua” được dùng để chỉ lượng natri clorua (ví dụ, 480mg) hữu hiệu để đem lại 189mg natri. Lượng của natri từ natri clorua trong mỗi gram có hoạt tính ceftolozane trong được

phẩm chứa ceftolozane sulfat, clorua và natri clorua có thể được tính bằng cách sử dụng trọng lượng phân tử thích hợp của ceftolozane, ceftolozane sulfat, natri clorua và natri. Ví dụ, chế phẩm chứa 1.147mg ceftolozane sulfat và 189mg natri từ natri clorua chứa 480mg natri clorua trong mỗi 1.000mg hoạt chất ceftolozane.

Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “các chất có liên quan” liên quan đến việc phát hiện bằng HPLC được dùng để chỉ tất cả các tạp chất của quy trình liên quan đến ceftolozane và các sản phẩm phân hủy không phải là ceftolozane được tách và được phát hiện bằng HPLC theo ví dụ 1. Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “% chất có liên quan” được dùng để chỉ % của tổng diện tích đỉnh theo HPLC thu được theo ví dụ 1 được quy cho tất cả các tạp chất của quy trình liên quan đến ceftolozane và các sản phẩm phân hủy không phải là ceftolozane.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phân tích HPLC các chế phẩm chứa ceftolozane

Độ tinh khiết của ceftolozane trong các dược phẩm được đo bằng cách sử dụng phương pháp HPLC phân tích được mô tả dưới đây.

Phương pháp HPLC được mô tả trong tài liệu này được sử dụng để thu thập dữ liệu được cung cấp trong ví dụ 5 và ví dụ 8.

Phương pháp HPLC phân tích

A. Các điều kiện vận hành

Cột	Develosil ODS-UG-5; 5 μ m, 250 x 4,6mm (Nomura Chemical, Nhật Bản)
Pha động	Dung dịch đệm natri perclorat (độ pH=2,5)/CH ₃ CN 90 : 10 (thể tích/thể tích)
Tốc độ dòng chảy	1,0ml/phút
Bước sóng	254nm
Thể tích tiêm	10 μ l
Nhiệt độ lò	45°C

Thời gian chạy 85 phút

Biên dạng gradient:

Thời gian (phút)	A%	B%
0	75	25
30	70	30
60	0	100
85	0	100
85,1	75	25
110	75	25

B. Điều chế pha động

Dung dịch đệm natri perchlorat được tạo ra bằng cách hòa tan 14,05g natri perchlorat monohydrat trong 1000,0ml nước, sau đó điều chỉnh độ pH đến 2,5 bằng axit perchloric đã được pha loãng (1 trong 20).

Sau đó, pha động được tạo ra bằng cách trộn dung dịch đệm natri perchlorat (độ pH=2,5) và axetonitril theo tỷ lệ 90:10 (thể tích/thể tích).

Dung dịch đệm natri axetat có độ pH=5,5 (chất pha loãng) được tạo ra bằng cách hòa tan 1,36g natri axetat trihydrat trong 1000,0ml nước, sau đó điều chỉnh đến độ pH=5,5 bằng axit axetic loãng (1 trong 10).

C. Điều chế mẫu

Dung dịch mẫu: hòa tan 20,0mg, được cân một cách chính xác, mẫu, trong 20,0ml nước (điều chế ngay trước khi bơm vào hệ thống HPLC).

Dung dịch kiểm tra sự thích hợp của hệ thống (1%): lấy 1,0ml dung dịch mẫu (mẫu thứ nhất nếu có nhiều mẫu) và chuyển vào bình định mức 100,0ml, pha loãng với nước vào thể tích và trộn.

D. Quy trình phân tích HPLC

1. Bơm chất trống (nước)
2. Bơm dung dịch kiểm tra sự thích hợp của hệ thống và kiểm tra hệ số phân đôi và số đĩa theo lý thuyết của đỉnh CXA-101:

- Hệ số phần đuôi không được lớn hơn 1,5
- Số đĩa theo lý thuyết không được nhỏ hơn 10000

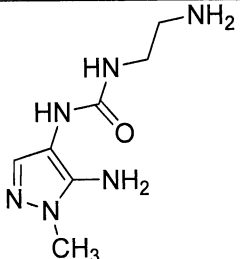
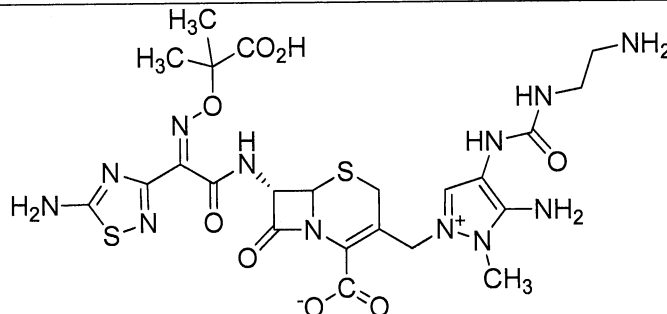
3. Bơm dung dịch mẫu

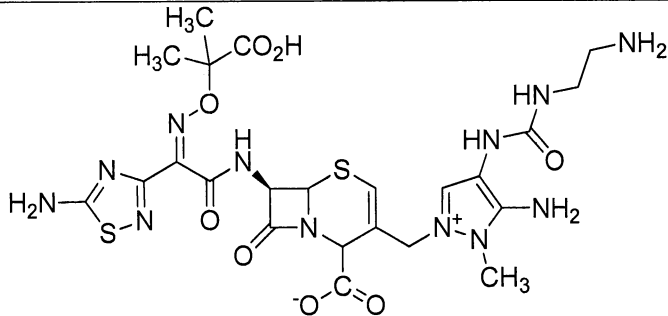
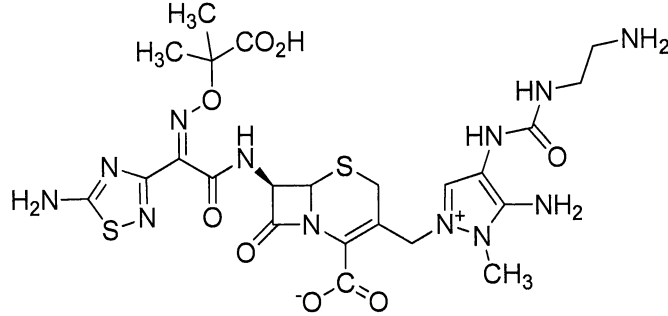
4. Bơm dung dịch kiểm tra sự thích hợp của hệ thống và kiểm tra về hệ số phần đuôi và số đĩa theo lý thuyết của đỉnh CXA-101.

- Hệ số phần đuôi không được lớn hơn 1,5
- Số đĩa theo lý thuyết không được nhỏ hơn 10000

5. Nhận diện các đỉnh của các chất có liên quan trong phổ sắc ký mẫu trên cơ sở phổ sắc ký tham chiếu được ghi nhận ở hình 3 hoặc, theo cách khác, trên cơ sở các trị số RRT sau đây được liệt kê trong bảng 1.

Bảng 1. Các yếu tố nhận diện và RRT của các sản phẩm liên quan đến ceftolozane

Hợp chất	RRT	Cấu trúc được đề xuất	Nguồn
Đỉnh 1 chuỗi bên ở 3	~ 0,14		Sản phẩm phân hủy và sản phẩm của quy trình
Đỉnh 2	~ 0,16	Chưa được nhận diện	Sản phẩm của quy trình
Đỉnh 3	~ 0,4	Chưa được nhận diện	Sản phẩm của quy trình
Đỉnh 4	~ 0,6	Chưa được nhận diện	Sản phẩm của quy trình
Đỉnh 5 Loại chất đồng tâm lập thể ở 7	~ 0,9		Sản phẩm phân hủy và sản phẩm của quy trình
Đỉnh 6	~ 1,1	Không có sẵn	Sản phẩm của quy trình

Đỉnh 7 Loại chất đồng phân $\Delta 3$	$\sim 1,30$		Sản phẩm phân hủy và sản phẩm của quy trình
Đỉnh 8	$\sim 1,37$	Chưa được nhận diện	Sản phẩm của quy trình
Đỉnh 9 Loại chất phân đồng phân	$\sim 1,7$		Sản phẩm của quy trình và sản phẩm phân hủy
Đỉnh 10, 11	$\sim 2,3$	Chưa được nhận diện	Sản phẩm của quy trình

E. Các phép tính

I. Ghi nhận mỗi chất có liên quan, lượng của nó như được thể hiện bằng phần trăm diện tích.

$$C_i = \frac{A_i \times 100}{A_t + \sum A_i}$$

trong đó:

C_i = Lượng của chất có liên quan i trong mẫu, % diện tích

A_i = Diện tích đỉnh của chất có liên quan i trong phổ sắc ký mẫu

A_t = Diện tích của đỉnh CXA-101 trong phổ sắc ký mẫu

$A_t + \sum A_i$ = Tổng diện tích các đỉnh trong phổ sắc ký mẫu

Hãy xem như là hợp chất chưa được xác định bất kỳ, mỗi đỉnh trong phổ sắc ký ngoại trừ CXA-101, các đỉnh từ 1 đến 11 và mọi đỉnh có mặt trong phổ sắc ký của chất trống và hãy ghi nhận trị số lớn nhất.

II. Ghi nhận tổng hàm lượng chế phẩm như được thể hiện bằng công thức sau đây:

$$C_T = \frac{A_i \times 100}{A_t + \sum A_i}$$

trong đó:

C_T = tổng hàm lượng chế phẩm trong mẫu, % diện tích

A_t = diện tích của đỉnh CXA-101 trong phổ sắc ký mẫu

$\sum A_i$ = tổng diện tích đỉnh của chế phẩm trong phổ sắc ký mẫu

Hình 3 là phổ sắc ký HPLC tham chiếu biểu thị các đỉnh của ceftolozane (CXA-101) và các đỉnh của chế phẩm có liên quan.

Ví dụ 2: Sàng lọc các chất làm ổn định

Chín chất làm ổn định được sàng lọc, bao gồm cả natri clorua, fructoza, xylitol, sorbitol, dextran 40, lactoza, glucoza, maltoza, và D-mannitol. Độ tinh khiết của ceftolozane trong chế phẩm chứa 100mg ceftolozane và 100mg của một trong số các chất làm ổn định sau 3 ngày ở 70°C được đem so sánh với chế phẩm chứa 100mg ceftolozane nhưng không có chất làm ổn định.

Như được thể hiện trong bảng 2, các chế phẩm ceftolozane chứa natri clorua, dextran 40, lactoza, hoặc maltoza đã thể hiện là ổn định hơn các chế phẩm ceftolozane khác chứa các chất làm ổn định khác, hoặc không có chất làm ổn định. Natri clorua và maltoza được chọn để nghiên cứu thêm.

Bảng 2. Sàng lọc các chất làm ổn định

Chất làm ổn định	Natri clorua		Fructoza		Xylitol		Sorbitol		Dextran 40	
Sự bảo quản	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày
Về ngoài	Khối màu trắng	Khối màu vàng nhạt	Khối màu trắng	Bột nhão màu cam	Khối màu trắng	Bột nhão màu cam	Khối màu trắng	Bột nhão màu vàng nhạt	Khối màu trắng	Khối màu vàng nhạt
Màu sắc và độ trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu cam và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu cam và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng và trong suốt
Độ pH	5,58	4,23	6,04	3,81	5,96	4,18	6,01	4,00	5,60	4,36
Tỷ lệ tồn lưu (%)	100,0	75,7	100,0	4,29	100,0	0,41	100,0	0,00	100,0	72,2
Thời gian hoàn nguyên (giây)	15	30	20	40	15	180<	15	160	170	160
Chất làm ổn định	Lactoza		Glucoza		Maltoza		D-Mannitol		Không có chất làm ổn định (Đối chứng)	
Sự bảo quản	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày	Ban đầu	70°C 3 ngày
Về ngoài	Khối màu vàng nhạt	Khối màu vàng nhạt	Khối màu trắng	Khối màu vàng nhạt	Khối màu trắng	Khối màu vàng nhạt	Khối màu trắng	Khối màu vàng nhạt	Khối màu vàng nhạt	Khối màu vàng nhạt
Màu sắc và độ trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng và trong suốt	Màu vàng nhạt và trong suốt	Màu vàng và trong suốt
Độ pH	5,86	4,70	6,23	4,32	6,08	5,06	6,13	3,97	5,10	4,02
Tỷ lệ tồn lưu (%)	100,0	80,5	100,0	37,3	100,0	80,9	100,0	1,38	100,0	51,2
Thời gian hoàn nguyên (giây)	15	15	15	15	15	15	30	50	15	15

Tác dụng làm ổn định của các loại đường không khử khác như sucroza và trehaloza, cũng như polyvinylpyrrolidon (PVP), cũng được đánh giá trong chế phẩm ceftolozane.

Năm mẫu được điều chế, các thành phần của chúng được thể hiện trong bảng 2a dưới đây. Mỗi mẫu chứa 1000mg hoạt chất ceftolozane, 40mg axit xitric monohydrat (đương lượng của 36mg axit xitric khan), và cùng một lượng của L-arginin. Các chất phản ứng làm ổn định trong bốn mẫu lần lượt là 480mg natri clorua, 300mg trehaloza, 300mg sucroza, và 300mg PVP. Một mẫu là đối chứng mà không chứa chất phản ứng làm ổn định. Các mẫu này ở dạng đông khô và được bảo quản ở 60°C trong 7 ngày. Độ tinh khiết của các mẫu được theo dõi bằng HPLC vào ngày 0, ngày 1, ngày 3 và ngày 7.

Bảng 2a. So sánh giữa các chất phản ứng làm ổn định

Tá dược	NaCl	Trehaloza	Sucroza	PVP	Không có
Lượng ceftolozane	1000	1000	1000	1000	1000
Lượng tá dược	480	300	300	300	Không có sẵn
Độ tinh khiết: t_0	98,42	98,09	98,14	97,89	97,94
60°C/1 ngày	97,85	96,73	96,97	96,05	96,15
60°C/3 ngày	97,21	95,36	95,81	94,57	94,53
60°C/7 ngày	95,65	94,21	94,19	92,78	92,06
Độ tinh khiết Δ (0-7 ngày)	-2,77%	- 3,88%	- 3,95%	-5,11%	-5,88%

Như được thể hiện trong bảng 2a, mẫu chứa natri clorua đã thể hiện tính ổn định tốt nhất. Độ tinh khiết của ceftolozane trong mẫu chứa natri clorua đã có mức giảm độ tinh khiết ít nhất trong 7 ngày. Thử nghiệm này còn củng cố phát hiện là natri clorua đem lại tác dụng làm ổn định tốt hơn một cách đáng ngạc nhiên so với các chất phản ứng khác.

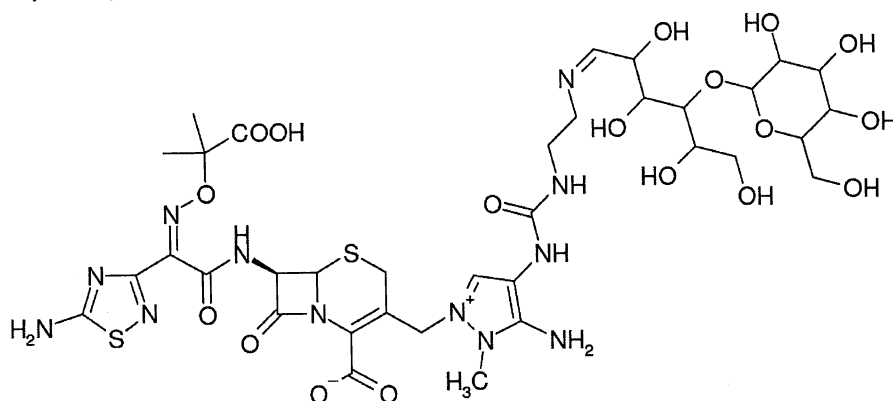
Ví dụ 3: Nghiên cứu về tính ổn định của các chế phẩm ceftolozane chứa natri clorua, hoặc maltoza, hoặc không có chất làm ổn định

Ba chế phẩm ceftolozane được điều chế, các thành phần của chúng được thể hiện trong bảng 3. Các chế phẩm này được đưa vào nghiên cứu về tính ổn định có ứng suất ở 70°C trong 3 ngày và 6 ngày. Độ tinh khiết của ceftolozane trong các chế phẩm được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả ở ví dụ 1.

Bảng 3. Các chế phẩm ceftolozane

CEF/không có chất làm ổn định	9,5g hoạt chất	Ceftolozane
	5,7g	L-arginin
	200mg	Axit xitric
CEF/maltoza	9,5g hoạt chất	Ceftolozane
	5,7g	L-arginin
	200mg	Axit xitric
	5 g	Maltoza H ₂ O
CEF/natri clorua	9,5g hoạt chất	Ceftolozane
	5,7g	L-arginin
	200mg	Axit xitric
	4,6g	Natri clorua

Các kết quả được thể hiện trong bảng 4 trong đó chỉ có các đỉnh chế phẩm quan trọng nhất (P1, P7, và P12) được thể hiện. Đã phát hiện ra rằng chế phẩm chứa maltoza (CEF/maltoza) đã chứa một lượng lớn đáng kể của đỉnh chế phẩm P12, chất này được nhận diện là có công thức sau đây:



Ngoài ra, sự có mặt của maltoza đã tạo ra bột được kết tụ một cách đặc biệt sau khi làm đông khô, hiện tượng này có ảnh hưởng tiêu cực tiềm tàng đối với việc sản xuất các chế phẩm ceftolozane.

Ngược lại, chế phẩm ceftolozane chứa natri clorua (CEF/natri clorua) thì ổn định hơn nhiều so với chế phẩm ceftolozane chứa maltoza hoặc chế phẩm ceftolozane không chứa chất làm ổn định. Do đó, thật bất ngờ là, natri clorua là chất làm ổn định tốt hơn đối với các chế phẩm ceftolozane.

Bảng 4. Nghiên cứu về tính ổn định của các chế phẩm ceftolozane chứa natri clorua, hoặc maltoza, hoặc không có chất làm ổn định

CEF/không có chất làm ổn định	P1	P7	P12	Tổng
Thời gian (ngày)				
0	0,49	0,69	0,00	1,98
3	3,06	1,29	0,00	8,48
6	4,11	1,49	0,00	10,83
CEF/maltoza	P1	P7	P12	Tổng
Thời gian (ngày)				
0	0,41	0,65	0,15	1,91
3	2,85	1,02	3,44	10,08
6	3,45	1,12	4,01	11,65
CEF/natri clorua	P1	P7	P12	Tổng
Thời gian (ngày)				
0	0,20	0,62	0,00	1,64
3	1,70	0,85	0,00	4,29
6	2,86	1,05	0,00	6,70

Ví dụ 4a: Quy trình sản xuất sản phẩm dùng để tiêm đơn nhất

4a.1. Điều chế dung dịch hợp chất của sản phẩm CXA-101 đông khô

- 1) Cân 30kg nước dùng để tiêm vào bình tạo hợp chất;
- 2) Bỏ sung 100g axit xitric, khan và 150g natri bicacbonat vào bình tạo hợp chất và hòa tan chúng bằng cách trộn;

3) Cân mức độ hiệu quả 5.000g của dược chất CXA-101 và tạo huyền phù chất này bằng cách trộn. (Lưu ý là không có hiện tượng tạo carbon đioxit bất kỳ.)

4) Bổ sung từ từ 1.100g natri bicacbonat và hòa tan CXA-101 bằng cách trộn. (Một lần nữa, lưu ý là không có hiện tượng tạo carbon đioxit bất kỳ..)

5) Bổ sung 1.146g natri clorua và 10.000g maltoza, hòa tan bằng cách trộn.

6) Sục carbon đioxit đã được hòa tan trong dung dịch bằng nitơ cho đến khi độ pH của dung dịch này không thay đổi.

7) Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến $6,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri bicacbonat 5%.

8) Điều chỉnh tổng trọng lượng đến 56.850g ($D_{20} = 1,137$) bằng nước dùng để tiêm.

9) Xác nhận độ pH của dung dịch đã được tạo hợp chất trong phạm vi là $6,0 \pm 0,1$.

4a.2. Lọc sơ bộ và lọc vô trùng

10) Lọc dung dịch đã được tạo hợp chất bằng một tập hợp bộ lọc vô trùng mà bao gồm bộ lọc màng polyvinyliden florua 0,2um (Durapore®, Millipore) và bộ lọc màng polyvinyliden florua 0,1um (Durapore®, Millipore) được kết nối theo kiểu nối tiếp. Xác nhận tình trạng nguyên vẹn của mỗi bộ lọc trước và sau khi lọc. Lấy xấp xỉ 100ml chất lọc được để kiểm tra tổng lượng vi khuẩn.

11) Lọc dung dịch đã được tạo hợp chất và đã được lọc sơ bộ thông qua tập hợp bộ lọc vô trùng mà bao gồm bộ lọc màng polyvinyliden florua 0,2um và bộ lọc màng polyvinyliden florua 0,1um được kết nối theo kiểu nối tiếp, và đưa chất lọc được cuối cùng vào phòng vô trùng. Xác nhận tình trạng nguyên vẹn của mỗi bộ lọc trước và sau khi lọc.

4a.3. Xử lý vật chứa, nút và nắp bật

12) Rửa một lượng đủ vật chứa 28ml bằng nước dùng để tiêm và tiệt trùng các vật chứa đã được rửa bằng thiết bị tiệt trùng bằng nhiệt-khô. Sau đó, chuyển các vật chứa đã được tiệt trùng vào khu vực hạng A nằm trong phòng vô trùng.

13) Rửa một lượng đủ nút bằng, nước dùng để tiệt. Tiệt trùng và làm khô nút đã được rửa bằng thiết bị tiệt trùng bằng hơi nước. Sau đó, chuyển nút đã được tiệt trùng vào khu vực hạng A nằm trong phòng vô trùng.

14) Tiệt trùng số lượng đủ các nắp bật bằng thiết bị tiệt trùng bằng hơi nước. Sau đó, chuyển các nắp bật đã được tiệt trùng vào khu vực hạng A hoặc khu vực hạng B nằm trong phòng vô trùng.

4a.4. Đổ đầy và đập nút một phần

15) Điều chỉnh trọng lượng đổ đầy của dung dịch đã được lọc và tạo hợp chất đến 11,37g (tương ứng với 10ml của dung dịch đã được tạo hợp chất), sau đó, bắt đầu thực hiện hoạt động đổ đầy. Kiểm tra trọng lượng được đổ đầy ở tần suất đủ và xác nhận trọng lượng này nằm trong khoảng đích ($11,37\text{g} \pm 1\%$, 11,26 đến 11,43g). Khi hiện tượng đi trệch khỏi khoảng đối chứng ($11,37\text{g} \pm 2\%$, 11,14 đến 11,59g) xảy ra, thì tái điều chỉnh trọng lượng đổ đầy.

16) Ngay sau khi vật chứa được đổ đầy, đập nút một phần vật chứa bằng nút đã được tiệt trùng. Chất vật chứa đã được đổ đầy và được đập nút một phần lên các giá của thiết bị làm đông khô theo cách vô trùng.

4a.5. Làm đông khô đến vít nắp, xem xét bằng mắt, dán nhãn và đóng gói

17) Sau khi tất cả các vật chứa đã được đổ đầy và đập nút một phần được chất vào thiết bị làm đông khô, thì bắt đầu chương trình làm đông khô được thể hiện ở hình 4. Làm đông lạnh các vật chứa đã được chất ở -40°C và giữ cho đến khi tất cả các vật chứa đông lạnh. Chuyển tiếp chương trình sang bước làm khô sơ cấp (nhiệt độ giá; -20°C , áp suất trong buồng; 100 đến 150mTorr). Thời gian làm khô sơ cấp cần phải được xác định bằng cách theo dõi nhiệt độ sản phẩm. Chuyển tiếp chương trình sang bước làm khô thứ cấp (nhiệt độ giá; 30°C , áp suất trong buồng; không lớn hơn 10mTorr) sau khi hoàn thành bước làm khô sơ cấp. Sau khi tất cả các vật chứa được làm khô hoàn toàn, đưa áp suất trong buồng trở về áp suất khí quyển bằng nitơ đã được tiệt trùng. Sau đó, nút các vật chứa một cách hoàn toàn.

Ví dụ 4: Quy trình sản xuất ceftolozane được làm đông khô khối (khay)

Có bốn bước chính trong sản xuất dược phẩm CXA-101: hòa tan, lọc vô trùng, làm đông khô khối, và đóng gói vào Sterbags®. Bốn bước chính này bao gồm tổng cộng 20 bước phụ. Lưu đồ về quy trình sản xuất này được mô tả dưới đây.

I. Hòa tan

1. Lượng dược quy định của WFI (ví dụ, 81kg WFI) được nạp vào thiết bị phản ứng hòa tan.
2. Lượng dược quy định của axit xitric (ví dụ, 20,7mg axit xitric khan trong mỗi hoạt chất ceftolozane) được bổ sung.
3. Dung dịch được làm lạnh xuống mức từ 5°C đến 10°C.
4. Lượng dược quy định của dược chất CXA-101 (ví dụ, dược tham chiếu là 1000mg hoạt chất ceftolozane) được bổ sung vào dung dịch.
5. Lượng dược quy định của L-arginin (ví dụ, 587mg L-arginin trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane) được bổ sung từ từ vào dung dịch.
6. Thực hiện việc kiểm tra về mức độ hòa tan hoàn toàn. Độ PH của dung dịch pH được xác nhận là nằm trong khoảng đích là từ 6,5 đến 7,0.
7. Lượng dược quy định của natri clorua (ví dụ, 476mg natri clorua trong mỗi 1000mg hoạt chất ceftolozane) được bổ sung vào dung dịch.
8. Thực hiện việc kiểm tra về mức độ hòa tan hoàn toàn. Độ PH của dung dịch pH được xác nhận là nằm trong khoảng đích là từ 6,0 đến 7,0. Nếu độ pH nằm ngoài khoảng này, thì điều chỉnh bằng L-arginin hoặc axit xitric.
9. WFI được bổ sung để đưa trọng lượng thực lên 13,1g và dung dịch này được trộn kỹ.
10. Mẫu được rút ra để kiểm tra về độ pH cuối cùng.

II. Lọc vô trùng

11. Dung dịch được di chuyển qua bộ lọc (kích cỡ lỗ 0,45µm), sau đó là, hai bộ lọc nữa (kích cỡ lỗ 0,22µm) lên trên giá trên thiết bị làm đông khô Crioforma.
12. Dây chuyền được rửa bằng WFI.
13. Dung dịch rửa từ bước 12 được di chuyển qua lọc vô trùng.

III. Làm đông khô khối

14. Dung dịch rửa được chất lên một giá tách biệt trên thiết bị làm đông khô (và sau đó, được loại bỏ đi).

15. Dung dịch này được làm đông khô cho đến khi khô.

16. Giá để sản phẩm được làm lạnh xuống $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

IV. Đóng gói vào Sterbags®

17. Dược phẩm đã được làm đông khô được nghiền.

18. Bột đã được nghiền được sàng.

19. Bột đã được sàng được trộn trong 30 phút.

20. Sau đó, bột này được xả vào Sterbags®

Ví dụ 5: Tác dụng làm ổn định của natri clorua trong các chế phẩm CXA-101

A. Mức cải thiện về độ tinh khiết của ceftolozane trong các dược phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

Nghiên cứu về tính ổn định được thực hiện ở 30°C và 60°C và được phân tích bằng HPLC. Hàm lượng natri clorua trong các chế phẩm CXA-101 được mô tả trong bảng 5. Dữ liệu HPLC được tóm tắt trong bảng 6 đến bảng 9. Dữ liệu này cũng được vẽ đồ thị trong các hình 4 đến 7 để thể hiện các xu hướng của độ tinh khiết, và các lượng của chế phẩm đỉnh 1, chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm, và đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 so với NaCl.

Bảng 5. Hàm lượng natri clorua trong các chế phẩm CXA-101

Mẫu	Hàm lượng NaCl
A1	481,0mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane
A2	190,0mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane
A3	125,0mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane
A4	75,0mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane
A5	50,0mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane

Bảng 6. Độ tinh khiết của ceftolozane trong các chế phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	A1	A2	A3	A4	A5
t ₀ /60°C	0	96,6	98,0	97,9	97,8	97,7
t ₀ /30°C	0	98,1		97,8	97,8	97,7
1 ngày/60°C	1	95,9	96,9	96,5	95,7	95,5
1 ngày/30°C	1	98,2		97,7	97,7	97,6
3 ngày/60°C ($\Delta_{t_0-t_3}$)	3	94,9 (1,7)	95,7 (2,3)	94,8 (3,1)	93,9 (3,9)	93,6 (4,1)
3 ngày/30°C	3	98,0		97,5	97,5	97,3
7 ngày/60°C	7	93,6	94,0	94,2	92,3	91,9
7 ngày/30°C	7	97,8		97,2	97,1	97,0
Tổng Δ /60°C		3,07	4,06	3,7	5,48	5,83
Tổng Δ /30°C		0,3		0,6	0,7	0,7

Bảng 7. Diện tích đỉnh theo HPLC của đỉnh 1 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	A1	A2	A3	A4	A5
t ₀ /60°C	0	0,95	0,31	0,3	0,36	0,39
t ₀ /30°C	0	0,47		0,36	0,36	0,39
1 ngày/60°C	1	1,36	0,86	0,94	1,36	1,39
1 ngày/30°C	1	0,48		0,40	0,42	0,48
3 ngày/60°C	3	1,71	1,31	1,73	2,06	2,1
3 ngày/30°C	3	0,53		0,50	0,52	0,58
7 ngày/60°C	7	2,26	2,14	2,07	2,86	2,93
7 ngày/30°C	7	0,62		0,63	0,66	0,72
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		1,31	1,83	1,77	2,5	2,54
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		0,15		0,27	0,30	0,33

Bảng 8. Diện tích đỉnh theo HPLC của chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60°C	0	0,28	0,10	0,09	0,10	0,11
t0/30°C	0	0,15		0,10	0,10	0,11
1 ngày/60°C	1	0,37	0,13	0,16	0,35	0,36
1 ngày/30°C	1	0,13		0,09	0,09	0,10
3 ngày/60°C	3	0,68	0,21	0,31	0,71	0,71
3 ngày/30°C	3	0,17		0,13	0,13	0,14
7 ngày/60°C	7	1,04	0,36	0,30	0,81	0,81
7 ngày/30°C	7	0,19		0,16	0,16	0,17
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		0,76	0,26	0,21	0,71	0,7
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		0,04		0,06	0,06	0,06

Bảng 9. Diện tích đỉnh theo HPLC của đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	A1	A2	A3	A4	A5
t0/60°C	0	1,31	0,95	0,96	1,01	1,02
t0/30°C	0	0,69		1,00	1,01	1,02
1 ngày/60°C	1	1,37	1,10	1,10	1,23	1,29
1 ngày/30°C	1	0,68		0,99	1,01	1,02
3 ngày/60°C	3	1,43	1,19	1,27	1,41	1,46
3 ngày/30°C	3	0,68		1,03	1,01	1,05
7 ngày/60°C	7	1,49	1,31	1,35	1,55	1,57
7 ngày/30°C	7	0,68		1,01	1,03	1,07
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		0,18	0,36	0,39	0,54	0,55
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		Không rõ (NC)		0,01	0,02	0,05

Kết luận: Thử nghiệm về tính ổn định cho thấy rằng hàm lượng natri clorua cao làm tăng tính ổn định của các chế phẩm CXA-101.

Các số đo HPLC vào ngày 3 được sử dụng để phân tích tính ổn định của các chế phẩm CXA-101.

Các chế phẩm CXA-101 chứa lượng natri clorua cao hơn (ví dụ, 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane) được phát hiện thấy là ổn định về mặt hóa học hơn các chế phẩm CXA-101 chứa các lượng natri clorua thấp (ví dụ, ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane). Bảng 6 cho thấy rằng, vào ngày 3 của quá trình gia nhiệt ở 60°C, mẫu A1, mẫu này có nồng độ muối cao nhất, là ổn định nhất, tức là, có Δ_{t0-t3} thấp nhất trong số tất cả mẫu. Vào ngày 3, mẫu có nồng độ muối thấp nhất, A5, có Δ_{t0-t3} cao nhất thể hiện tình trạng thoái hóa nhiều nhất. Nhìn chung, A5 đã thoái hóa hơn A1 là 141%. Ngoài ra, bảng 6 cho thấy rằng, vào ngày 3 của quá trình gia nhiệt ở 60°C, mẫu A3, mẫu này chứa nồng độ muối thấp hơn trong phạm vi giới hạn của sáng chế ở mức 125mg, thì vẫn ổn định hơn một cách đáng kể so với A4, chế phẩm chứa 75,0mg muối. A3 có Δ_{t0-t3} là 3,1, trong khi A4 có Δ_{t0-t3} là 3,9, có nghĩa là A4 đã thoái hóa hơn A3 là 26%.

B. Nghiên cứu dài hạn về tính ổn định của các dược phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

Một nghiên cứu khác về tính ổn định được thực hiện ở 5°C và 25°C. Hàm lượng natri clorua trong các chế phẩm CXA-101 được mô tả trong bảng 9a. Các lượng của axit xitric và L-arginin trong mỗi chế phẩm là như nhau. Các mẫu này là ở dạng đông khô và được đặt trên chương trình về tính ổn định thời gian thực dài hạn (24 tháng đến 36 tháng).

Đỉnh 1 của chế phẩm được xem là “có tính chẩn đoán” về thất bại của việc bảo chế vì nó là đỉnh thứ nhất đi ra ngoài xu hướng hoặc phần mô tả (1,5%). Vì vậy, tính ổn định của các chế phẩm CXA-101 này cũng được đo bằng độ dài thời gian bảo quản cho đến khi có thất bại của việc bảo chế như được biểu thị bằng đỉnh 1 của chế phẩm. Dữ liệu trong bảng 9a được ngoại suy từ dữ liệu được thu thập sau 4 tháng. Rõ ràng là, trên cơ sở lượng của đỉnh 1 của chế phẩm trong các chế phẩm,

chế phẩm có 480mg natri clorua trong mỗi 1 gam hoạt chất ceftolozane thì ổn định hơn một cách đáng kể so với các chế phẩm chứa 125mg hoặc 62,5mg natri clorua trong mỗi 1 gam của có hoạt tính ceftolozane (tức là, tính ổn định của các chế phẩm ceftolozane: $480 \gg 125 \text{mg} > 62,5 \text{mg}$).

Bảng 9a. Các điểm thất bại của đỉnh 1 của các chế phẩm CXA-101 có các lượng natri clorua khác nhau

Hoạt chất ceftolozane, 1g +	Điểm thất bại của đỉnh 1 ở 5°C	Điểm thất bại của đỉnh 1 ở 25°C
480mg NaCl	245 tháng	15 tháng
125mg NaCl	70 tháng	5 tháng
62,5mg NaCl	25 tháng	3 tháng*
*Các kết quả ở thời điểm 3 tháng = 1,34%, 4 tháng = 1,15%		

Ví dụ 6: Quy trình sản xuất chế phẩm CXA-201 chứa tazobactam và CXA-101/ceftolozane bằng cách làm đông khô đồng thời

Quy trình sản xuất chế phẩm CXA-201 chứa tazobactam và ceftolozane bằng cách làm đông khô đồng thời được thể hiện ở hình 2. Ceftolozane khối và tazobactam khối không vô trùng được trộn, sau đó hòa tan và lọc vô trùng. Sau đó, chất lọc được làm đông khô bằng khay để thu được chế phẩm CXA-201. Chế phẩm CXA-201 có thể được đổ đầy vào vật chứa ở dạng thuốc thành phẩm cuối cùng. Các thành phần của chế phẩm CXA-201 được điều chế bằng cách làm đông khô đồng thời được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10. Các thành phần của chế phẩm CXA-201 được điều chế bằng cách làm đông khô đồng thời

Thành phần	Chức năng	Lượng (mg/vật chứa)
Ceftolozane	Thành phần dược phẩm có hoạt tính	1000 (độ hiệu quả)
L-Arginin	Chất phản ứng kiềm hóa	587
Axit xitric (khan)	Dung dịch đệm	21

Natri clorua	Chất làm ổn định	476
Tazobactam (axit tự do)	Thành phần dược phẩm có hoạt tính	500
Natri bicacbonat	Chất phản ứng kiềm hóa	Số lượng đủ ¹ để có độ pH 4,8 đến 7,0
Nước	Dung môi hòa tan	Không lớn hơn 4% theo trọng lượng ²
Nitơ	Khí trợ	Số lượng đủ

1. Hàm lượng natri là xấp xỉ 78mg/g của tazobactam trong thuốc thành phẩm sau khi làm đông khô.
2. Nước được loại ra trong suốt quá trình làm đông khô và được kiểm soát ở mức không lớn hơn 4% theo trọng lượng.

Ví dụ 7: Đánh giá thuốc thành phẩm dạng kết hợp được làm đông khô đồng thời (tức là, chế phẩm CXA-201)

A. Điều chế thuốc thành phẩm dạng kết hợp được làm đông khô đồng thời (tức là chế phẩm CXA-201)

Các thành phần của chế phẩm CXA-201 đã được làm đông khô đồng thời được thể hiện trong bảng 11. Chế phẩm này được điều chế, như được mô tả trên đây ở ví dụ 6.

Bảng 11: Các thành phần của chế phẩm CXA-201 được điều chế bằng cách làm đông khô đồng thời

Chế phẩm CXA-201	16,3g hoạt chất	ceftolozane
	8,1g hoạt chất	Hoạt chất không có tazobactam
	15,5g	L-arginin
	350mg	Axit xitric
	7,9g	NaCl
	6,1	Độ pH của dung dịch đã được tạo hợp chất

B. Thử nghiệm về tính ổn định có ứng suất

Các nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm CXA-201 được điều chế bằng cách làm đông khô đồng thời này được thực hiện ở 25°C và 40°C. Chế phẩm này được phân tích bằng cách sử dụng HPLC. Bảng 12 và bảng 13 dưới đây là phần tóm tắt về các số đo HPLC ở thời điểm zero, sau một tháng (T1), và sau ba tháng (T2).

Bảng 12: Dữ liệu về tính ổn định của chế phẩm CXA-201 đã được làm đông khô đồng thời ở 25°C/độ ẩm tương đối=60%

Vật thử nghiệm	Thuốc thành phẩm theo mô tả	T0	T1 25°C	T2 25°C
Các chất có liên quan				
-Đỉnh 1	$\leq 1,50\%$	0,31%	0,54%	0,71%
-Đỉnh 2	$\leq 0,40\%$	0,07%	0,07%	0,09%
-Đỉnh 3	$\leq 0,30\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Đỉnh 4	$\leq 0,80\%$	0,08%	0,08%	0,09%
-Đỉnh 5	$\leq 1,00\%$	0,27%	0,26%	0,29%
-Đỉnh 6	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Đỉnh 7	$\leq 2,00\%$	0,64%	0,65%	0,66%
-Đỉnh 8	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
-Đỉnh 9	$\leq 0,60\%$	0,05%	0,11%	0,10%
-Đỉnh 10, 11	$\leq 0,15\%$ mỗi loại	0,04%	0,04%	0,04%
-Đỉnh 12	$\leq 2,00\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
Các chất khác (RRT 0,43)	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	0,04%
Các chất khác (RRT 1,22)	$\leq 0,15\%$	0,13%	0,30%	0,38%
Các chất khác (RRT 2,18)	$\leq 0,15\%$	0,03%	<0,03%	0,05%
Các chất khác (RRT 2,77)	$\leq 0,15\%$	<0,03%	0,03%	0,03%
Một chất chưa biết	$\leq 0,15\%$	0,05%	0,07%	0,05%
Tổng	$\leq 5,00\%$	1,67%	2,19%	2,77%
Độ pH	trị số ghi nhận	5,5		4,83

Bảng 13: Dữ liệu về tính ổn định của chế phẩm CXA-201 đã được làm đông khô đồng thời ở 40°C/độ ẩm tương đối=75%

Vật thử nghiệm	Thuốc thành phẩm theo mô tả	T0	T1 40°C	T2 40°C
Các chất có liên quan				
- Đỉnh 1	$\leq 1,50\%$	0,31%	1,77%	2,22%
- Đỉnh 2	$\leq 0,40\%$	0,07%	0,10%	0,16%
- Đỉnh 3	$\leq 0,30\%$	<0,03%	<0,03%	0,06%
- Đỉnh 4	$\leq 0,80\%$	0,08%	0,09%	0,09%
- Đỉnh 5	$\leq 1,00\%$	0,27%	0,27%	0,30%
- Đỉnh 6	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 7	$\leq 2,00\%$	0,64%	0,69%	0,78%
- Đỉnh 8	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	0,10%
- Đỉnh 9	$\leq 0,60\%$	0,05%	0,09%	0,09%
- Đỉnh 10,11	$\leq 0,15\%$ mỗi loại	0,04%	0,04%	0,05%
- Đỉnh 12	$\leq 2,00\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
Các chất khác (RRT 0,43)	$\leq 0,15\%$	<0,03%	0,09%	0,15%
Các chất khác (RRT 1,22)	$\leq 0,15\%$	0,13%	0,74%	0,97%
Các chất khác (RRT 2,18)	$\leq 0,15\%$	0,03%	<0,03%	0,08%
Các chất khác (RRT 2,77)	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	0,04%
Một chất chưa biết	$\leq 0,15\%$	0,05%	0,11%	0,25%
Tổng	$\leq 5,00\%$	1,67%	4,49%	6,32%
Độ pH	trị số ghi nhận	5,5		4,09

C. Kết luận:

Hợp chất mới có RRT=1,22 được quan sát thấy ở các chế phẩm CXA-201 đã được làm đông khô đồng thời. Trong khi không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, hợp chất RRT 1,22 được nhận diện là hợp chất được tạo ra bằng phản ứng giữa ceftolozane và axit formylaxetic, đây là sản phẩm phụ của tazobactam như được minh họa trong tài liệu: Marunaka *et al.* (Chem. Pharm. Bull. 1988, Vol. 36 (11), pp. 4478-4487). Dữ liệu về tính ổn định ở 25°C và ở 40°C đã xác nhận hiện tượng hình thành liên tục của hợp chất RRT 1,22 qua thời gian.

Ví dụ 7a: Nhận diện hợp chất có công thức (III)

Thuốc thành phẩm dạng kết hợp đã được làm đông khô đồng thời được điều chế như được mô tả trên đây ở ví dụ 6. Thành phần chế phẩm của thuốc thành phẩm dạng kết hợp được làm đông khô đồng thời được thể hiện trong bảng 11 (ví dụ 7). Mẫu này được duy trì ở 25°C/độ ẩm tương đối=60% và 40°C/độ ẩm tương đối=75% sau một tháng (T1) và ba tháng (T2). Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp HPLC như được mô tả ở ví dụ 1. Dữ liệu về phép phân tích các mẫu này bằng HPLC được thể hiện ở ví dụ 10 trong bảng 23 (dữ liệu về tính ổn định của thuốc thành phẩm dạng kết hợp đã được làm đông khô đồng thời ở 25°C) và bảng 24 (dữ liệu về tính ổn định của thuốc thành phẩm dạng kết hợp đã được làm đông khô đồng thời ở 40°C). Sự có mặt của hợp chất có công thức (III) được nhận diện là có thời gian lưu là 1,22 như đo được bằng HPLC (xem ví dụ 2). RRT=1,22 được quan sát thấy ở thuốc thành phẩm được làm đông khô đồng thời. Hợp chất có công thức (III) được cho là được tạo ra bằng phản ứng giữa ceftolozane và axit formylaxetic, đây là sản phẩm phân hủy của tazobactam. Có thể làm tăng lượng của hợp chất có công thức (III) trong chế phẩm chứa ceftolozane và tazobactam qua thời gian ở 25°C và ở 40°C.

Chất liệu thu được từ đỉnh RRT 1,22 được phân tích bằng LC/MS, đem lại phổ được thể hiện ở hình 14. Hình 15 (dưới đây) là các cấu trúc tương ứng của các đỉnh được thể hiện ở hình 14.

Mẫu thử nghiệm được điều chế từ dung dịch tạo hợp chất ceftolozane và axit tazobactam đồng thời chứa tạp chất RRT 1,22 được sử dụng trên thử nghiệm LC/MS. Phương pháp tách bằng sắc ký lỏng được thực hiện trên cột Zorbax SB C8, 3,5µm, 3,0mm x 150mm, bằng cách sử dụng quy trình rửa giải gradien có 20mM amoni format chứa 0,1% axit heptoflobutyric độ pH=3,2 trong vai trò là pha động A và 0,1% axit heptoflobutyric trong axetonitril trong vai trò là pha động B. Gradien bắt đầu từ 3% (ban đầu) đến 15% pha động B trong 20 phút (mà RRT 1,22 rửa giải ở 10,7 phút). Phương pháp phát hiện khối lượng được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa phun điện tử theo phương thức dương. Dòng chảy ra của cột cũng được theo dõi ở 254nm bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện dây điốt quang. Phương pháp phân đoạn MS/MS được thực hiện trên ion dương m/z 737,3 bằng

cách sử dụng nitơ làm khí va chạm, với năng lượng va chạm được ấn định ở mức 35V.

Ví dụ 8: Tác dụng làm ổn định của natri clorua trong các chế phẩm CXA-201

A. Khử chế phẩm ở RT=63 phút trong các chế phẩm CXA-201

Nghiên cứu về tính ổn định được thực hiện ở 25°C và được phân tích bằng HPLC. Các chế phẩm CXA-201 chứa ceftolozane và tazobactam, còn chứa các lượng natri clorua cao, vừa hoặc thấp (lần lượt là 480, 125, hoặc 62,5mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane). Sự so sánh về các chế phẩm được liệt kê trong bảng 14. Các lượng của chế phẩm RT 63', như đo được bằng phương pháp HPLC, được tóm tắt trong bảng 15.

Bảng 14. So sánh các chế phẩm CXA-201

Lô	CXA-101	NaCl	Tazobactam
C1	10%	Cao	Na
C2	20%	Vừa	Na
C3	20%	Thấp	Na
C4	20%	Vừa	Arginat
C5	20%	Thấp	Arginat

Bảng 15. Diện tích đỉnh của RT 63' ở t = 3 tháng, bảo quản 25°C/độ ẩm tương đối 60%

Mẫu	Tóm tắt	Tập hợp dữ liệu thứ nhất		Tập hợp dữ liệu thứ hai		Tập hợp dữ liệu thứ ba	
		RT	% diện tích	RT	% diện tích	RT	% diện tích
C1	Nồng độ muối cao + Tazo Na	63,90	0,03	63,30	0,08	62,49	0,14
C2	Nồng độ muối vừa + Tazo Na	63,78	0,06	63,12	0,12	62,45	0,28
C3	Nồng độ muối thấp + Tazo Na	63,75	0,12	63,11	0,14	62,46	0,29

C4	Nồng độ muối vừa + Tazo Arg	63,76	0,10	63,16	0,13	62,44	0,28
C5	Nồng độ muối thấp + Tazo Arg	63,72	0,08	63,14	0,16	62,46	0,33

Kết luận: Ở thời thời điểm ba tháng, đã quan sát thấy các dạng chế phẩm muối đã được khử là không ổn định bằng dạng chế phẩm muối đầy đủ; và các xu hướng thể hiện rằng việc khử muối làm cho chế phẩm tăng cao hơn ít nhất 1,5 lần ở RT= 63 phút, như đo được bằng HPLC. Các chế phẩm chứa 480mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane có lượng chế phẩm RT 63' ít nhất sau 3 tháng ở 25°C. Lượng của chế phẩm RT 63' trong các chế phẩm chứa 125mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane thì lớn hơn từ 1,5 lần trở lên so với lượng của chế phẩm 63' trong các chế phẩm chứa 480mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane. Lượng của chế phẩm RT 63' trong các chế phẩm chứa 62,5mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane thì lớn hơn từ 2 lần trở lên so với lượng của chế phẩm RT 63' trong các chế phẩm chứa 480mg NaCl trong mỗi 1000mg ceftolozane. Vì vậy, các chế phẩm CXA-201 chứa lượng natri clorua cao hơn (ví dụ, 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane) ổn định hơn về mặt hóa học so với các chế phẩm chứa các lượng natri clorua thấp (ví dụ, ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane).

B. Mức cải thiện về độ tinh khiết của ceftolozane trong các dược phẩm CXA-201 có các lượng natri clorua khác nhau

Nghiên cứu về tính ổn định được thực hiện ở 30°C và 60°C được phân tích bằng HPLC. Hàm lượng natri clorua trong các chế phẩm CXA-201 được mô tả trong bảng 16. Dữ liệu HPLC ở 60°C được tóm tắt trong bảng 17 đến bảng 20. Dữ liệu này cũng được vẽ đồ thị trong hình 8 đến bảng 11 để thể hiện các xu hướng của độ tinh khiết, và các lượng của đỉnh 1 của chế phẩm, chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm, và đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 so với NaCl.

Bảng 16. Hàm lượng natri clorua trong các chế phẩm CXA-201

Mẫu	Hàm lượng NaCl
B1	481,0mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane
B2	125,0mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane
B3	75,0mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane
B4	50,0mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane

Bảng 17. Độ tinh khiết của ceftolozane trong các chế phẩm CXA-201 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	B1	B2	B3	B4
t ₀	0	98,1	97,8	97,8	97,7
1 ngày/60°C	1	97,2	96,3	96,2	96,0
1 ngày/30°C	1	98,2	97,7	97,6	97,6
3 ngày/60°C ($\Delta_{t_0-t_3}$)	3	95,4 (2,7)	94,9 (2,9)	94,7 (3,1)	94,6 (3,1)
3 ngày/30°C	3	98,0	97,5	97,4	97,3
7 ngày/60°C	7	92,7	93,8	93,6	93,4
7 ngày/30°C	7	97,8	97,2	97,0	96,9
Tổng Δ /60°C		5,3	4,0	4,2	4,3
Tổng Δ /30°C		0,3	0,6	0,8	0,8

Bảng 18. Diện tích đỉnh theo HPLC của đỉnh 1 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	B1	B2	B3	B4
t ₀	0	0,47	0,38	0,38	0,41
1 ngày/60°C	1	1	1,08	1,09	1,14
1 ngày/30°C	1	0,48	0,44	0,45	0,49
3 ngày/60°C	3	1,85	1,64	1,66	1,71

3 ngày/30°C	3	0,53	0,53	0,56	0,61
7 ngày/60°C	7	3,3	2,28	2,25	2,29
7 ngày/30°C	7	0,62	0,67	0,71	0,77
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		2,83	1,9	1,87	1,88
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		0,15	0,29	0,33	0,36

Bảng 19. tổng diện tích đỉnh theo HPLC của chế phẩm có RRT là 0,43 và đỉnh 3 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	B1	B2	B3	B4
t ₀	0	0,15	0,12	0,12	0,12
1 ngày/60°C	1	0,36	0,35	0,31	0,32
1 ngày/30°C	1	0,13	0,12	0,13	0,12
3 ngày/60°C	3	0,92	0,67	0,65	0,62
3 ngày/30°C	3	0,17	0,16	0,17	0,16
7 ngày/60°C	7	1,29	0,78	0,75	0,71
7 ngày/30°C	7	0,19	0,19	0,20	0,20
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		1,14	0,66	0,63	0,59
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		0,04	0,07	0,08	0,08

Bảng 20. Diện tích đỉnh theo HPLC của đỉnh 7 của chế phẩm trong các chế phẩm CXA-201 có các lượng natri clorua khác nhau

	Ngày	B1	B2	B3	B4
t ₀	0	0,69	1,01	1,01	1,01
1 ngày/60°C	1	0,73	1,12	1,15	1,18
1 ngày/30°C	1	0,68	1,00	0,99	0,95
3 ngày/60°C	3	0,8	1,24	1,27	1,27
3 ngày/30°C	3	0,68	1,00	1,01	1,03
7 ngày/60°C	7	0,94	1,32	1,35	1,4
7 ngày/30°C	7	0,68	1,02	1,05	1,06

MỨC TĂNG TÍNH THEO % /60°C		0,25	0,31	0,34	0,39
MỨC TĂNG TÍNH THEO % /30°C		Không rõ (NC)	0,01	0,04	0,05

Kết luận: Dữ liệu về tính ổn định cho thấy rằng hàm lượng natri clorua cao làm tăng tính ổn định của các chế phẩm CXA-201.

Tương tự với các chế phẩm CXA-101, các chế phẩm CXA-201 chứa lượng natri clorua cao hơn (ví dụ, 125mg đến 1000mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane) được phát hiện thấy là ổn định về mặt hóa học hơn các chế phẩm CXA-201 chứa các lượng natri clorua thấp (ví dụ, ít hơn 125mg natri clorua trong mỗi 1000mg ceftolozane). Bảng 17 cho thấy rằng, vào ngày 3 của quá trình gia nhiệt ở 60°C, mẫu B1 chứa nồng độ muối cao nhất là ổn định nhất, tức là, có Δ_{t0-t3} thấp nhất trong số tất cả mẫu. Vào ngày 3, mẫu có nồng độ muối thấp nhất, B4, có Δ_{t0-t3} cao nhất thể hiện tình trạng thoái hóa nhiều nhất. Nhìn chung, B4 đã thoái hóa hơn B1 là 15%.

Ví dụ 9: Quy trình sản xuất chế phẩm CXA-201 (chứa tazobactam và ceftolozane) bằng cách trộn

A. Trộn khô vô trùng ceftolozane khối được làm đông khô và tazobactam khối được làm đông khô

Thiết bị trộn kiểu trống năng lượng thấp mà khuấy chất liệu bằng cách nhào trộn và đồng thời di chuyển tầng nền lên xuống được sử dụng. Quy trình trộn điển hình được mô tả như sau, cũng được thể hiện ở hình 1. Thiết bị trộn được nạp bằng 23,4kg sản phẩm CXA-101 khối, và 5,4kg sản phẩm tazobactam khối. Cả CXA-101 và tazobactam đều được làm đông khô trước một cách riêng biệt. Chất liệu này được trộn trong 180 phút. Thử nghiệm hàm lượng trong quy trình của cả CXA-101 và tazobactam được thực hiện để đánh giá tính đồng đều bằng cách sử dụng mẫu của chất liệu trộn được lấy từ ba nơi. Độ lệch chuẩn tương đối (relative standard deviation - RSD) của mỗi thử nghiệm trong các thử nghiệm hàm lượng CXA-101 và tazobactam là không lớn hơn 2% và RSD của tỷ lệ giữa CXA-101/tazobactam là không lớn hơn 2% (xem bảng 21).

Bảng 21. Thử nghiệm trong quy trình của việc trộn mẫu của chế phẩm CXA-201 ở ba nơi

Thử nghiệm	Giới hạn chấp nhận (trị số được kỳ vọng)	Các kết quả			
		Lấy mẫu	60 phút	120 phút	180 phút
Hàm lượng: Ceftolozane ¹	30,4%-37,2%	1	34,24	34,07	34,42
		2	34,62	34,21	34,66
		3	34,71	34,60	34,85
		Giá trị trung bình ³	34,52	34,30	34,64
		RSD%	0,72	0,80	0,63
Hàm lượng: Tazobactam ²	15,2%-18,6%	1	17,96	18,20	17,12
		2	16,90	18,26	16,51
		3	17,27	16,93	17,02
		Giá trị trung bình ³	17,38	17,80	16,89
		RSD%	3,10	4,22	1,96
Tỷ lệ của hàm lượng (trọng lượng/trọng lượng) ceftolozane/tazobactam	2,00 ⁴	1	1,91	1,87	2,01
		2	2,05	1,87	2,10
		3	2,01	2,04	2,05
		Giá trị trung bình ³	1,99	1,93	2,05
		RSD%	3,69	5,12	2,2

RSD = độ lệch chuẩn tương đối

¹ Trị số theo lý thuyết: 33,96% Giới hạn chấp nhận là 90% - 110% của trị số theo lý thuyết.

² Trị số theo lý thuyết: 16,99% Giới hạn chấp nhận là 90% - 110% của trị số theo lý thuyết.

³ Ba mẫu được lấy ở mỗi thời điểm ở ba nơi để đo tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng của ceftolozane và tazobactam. “Giá trị trung bình” là mức trung bình của tỷ lệ phần trăm hoặc tỷ lệ trọng lượng của ceftolozane/tazobactam.

⁴ Giới hạn chấp nhận được thiết lập trên cơ sở lịch sử mẻ.

B. Đóng gói vào Sterbags®

Sau đó, bột đã được trộn được xả vào Sterbags®.

C. Thuốc thành phẩm CXA-201

Quy trình đổ đầy và quy trình hoàn thiện được sử dụng cho thuốc thành phẩm cuối cùng, đây là dược phẩm chứa CXA-101 và tazobactam ở tỷ lệ là 1000mg/500mg. Vật chứa bằng thủy tinh được rửa bằng WFI và được khử sốt ở hầm khử sốt nhóm 100 ở nhiệt độ là 320°C. Các nút đã được rửa sơ bộ và được phủ silicon sơ bộ được hấp bằng nồi hấp trong 40 phút ở 121°C. Thuốc thành phẩm khối được đóng gói trong hệ thống Sterbag® chứa ba túi. Túi ngoài được làm sạch bằng chất khử khuẩn trong phòng sạch nhóm 10.000. Hệ thống túi được đặt trong hộp UV xuyên qua trong đó nó được đưa vào bức xạ UV ($> 20\mu\text{W}/\text{cm}^2$) trong 20 phút đến tiết trùng bề mặt của túi ngoài. Túi ngoài được loại ra và được để lại trong hộp UV. Túi giữa được đặt trong chụp dòng không khí theo lớp nhóm A (laminar airflow - LAF). Túi giữa vô trùng được loại ra dưới LAF. Sau đó, túi trong hình chai vô trùng được đặt trong vật mang bằng thép không gỉ vô trùng và được gắn vào máy đổ đầy.

Thuốc thành phẩm CXA-101/tazobactam khối vô trùng được đổ đầy dưới lớp nitơ vào vật chứa bằng thủy tinh trong suốt loại I dung tích 30ml. Thuốc thành phẩm vô trùng này được nạp liệu bằng trọng lực vào máy đổ đầy dưới LAF. Trọng lượng đổ đầy vật chứa được kiểm tra định kỳ suốt hoạt động đổ đầy để đảm bảo hoạt động đúng đắn của dây chuyền đổ đầy. Hoạt động đổ đầy và hoạt động đẩy nút được thực hiện theo điều kiện LAF nhóm 100. Hoạt động bịt nắp và hoạt động rửa vật chứa được thực hiện trong phòng sạch nhóm 10.000.

Ví dụ 10: Đánh giá thuốc thành phẩm dạng kết hợp trộn

A. Điều chế thuốc thành phẩm dạng kết hợp trộn (chế phẩm CXA-201)

Thuốc thành phẩm trộn được điều chế, như được mô tả trên đây ở ví dụ 9, ở quy mô phòng thí nghiệm bằng cách sử dụng thiết bị trộn nhỏ. Các thành phần của chế phẩm trộn được thể hiện trong bảng 22.

Bảng 22: Các thành phần của chế phẩm trộn

Thành phần	Chế phẩm	Số lượng làm thành phần có hoạt tính
Chế phẩm CXA-201 (25g)	Ceftolozane	10,8g
	L-arginin	6,7g
	Axit xitric	233mg
	Natri clorua	5,2g
Khối vô trùng natri tazobactam (6g)		5,4g (làm axit tự do tazo)

B. Thử nghiệm về tính ổn định có ứng suất

Các nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm CXA-201 được điều chế bằng quy trình trộn này được thực hiện ở 25°C và 40°C. Chế phẩm này được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả ở ví dụ 1. Bảng 23 và bảng 24 dưới đây là phần tóm tắt của các số đo HPLC ở thời điểm không, sau một tháng (T1), và sau ba tháng (T2).

Bảng 23: Dữ liệu về tính ổn định của chế phẩm trộn CXA-201 ở 25°C/độ ẩm tương đối=60%

Vật thử nghiệm	Đặc điểm theo mô tả	T0	T1 25°C	T2 25°C
Các chất có liên quan				
- Đỉnh 1	$\leq 1,50\%$	0,61%	0,93%	1,08%
- Đỉnh 2	$\leq 0,40\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 3	$\leq 0,30\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 4	$\leq 0,80\%$	0,03%	0,03%	0,04%
- Đỉnh 5	$\leq 1,00\%$	0,09%	0,12%	0,13%
- Đỉnh 6	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%

- Đỉnh 7	$\leq 2,00\%$	1,28%	1,34%	1,35%
- Đỉnh 8	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 9	$\leq 0,60\%$	0,03%	<0,03%	0,03%
- Đỉnh 10,11	$\leq 0,30\%$	<0,03%	0,04%	0,05%
Một chất chưa biết	$\leq 0,15\%$	0,13%	0,13%	0,14%
Tổng	$\leq 5,00\%$	2,49%	3,03%	3,28%
CXA-101 thử nghiệm	% theo lý thuyết=32,6%	32,5%	không có sẵn	không có sẵn
Tazobactam thử nghiệm	% theo lý thuyết=17,4%	18,2%	không có sẵn	không có sẵn
Hợp chất A liên quan đến tazobactam	$\leq 4,0\%$	0,07%	0,12%	0,14%
Kali florua	$\leq 4,0\%$	2,6%	không có sẵn	không có sẵn
Độ pH	5,0-7,0	6,0	5,6	5,1

Bảng 24: Dữ liệu về tính ổn định của chế phẩm CXA-201 trộn ở 40°C/độ ẩm tương đối=75%

Vật thử nghiệm	Đặc điểm theo mô tả	T0	T1 40°C	T2 40°C
Các chất có liên quan				
- Đỉnh 1	$\leq 1,50\%$	0,61%	1,66%	2,28%
- Đỉnh 2	$\leq 0,40\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 3	$\leq 0,30\%$	<0,03%	<0,03%	0,04%
- Đỉnh 4	$\leq 0,80\%$	0,03%	0,04%	0,05%
- Đỉnh 5	$\leq 1,00\%$	0,09%	0,13%	0,14%
- Đỉnh 6	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%

- Đỉnh 7	$\leq 2,00\%$	1,28%	1,41%	1,46%
- Đỉnh 8	$\leq 0,15\%$	<0,03%	<0,03%	<0,03%
- Đỉnh 9	$\leq 0,60\%$	0,03%	<0,03%	0,03%
- Đỉnh 10,11	$\leq 0,30\%$	<0,03%	0,08%	0,09%
Một chất chưa biết	$\leq 0,15\%$	0,13%	0,14%	0,13%
Tổng	$\leq 5,00\%$	2,49%	4,21%	5,27%
CXA-101 thử nghiệm	% theo lý thuyết=32,6%	32,5%	không có sẵn	không có sẵn
Tazobactam thử nghiệm	% theo lý thuyết=17,4%	18,2%	không có sẵn	không có sẵn
Hợp chất A liên quan đến tazobactam	$\leq 4,0\%$	0,07%	0,35%	0,54%
Kali florua	$\leq 4,0\%$	2,6%	không có sẵn	không có sẵn
Độ pH	5,0-7,0	6,0	5,0	4,4

C. Kết luận

Dữ liệu cả ở 25°C và ở 40°C đều đã cho thấy rằng quy trình trộn hoàn toàn ức chế hiện tượng hình thành hợp chất RRT=1,22.

Ví dụ 11: Lựa chọn chất kiềm hóa

Các chế phẩm dùng trong tĩnh mạch cần phải được bào chế cho giống với độ pH của máu người để làm giảm các biến chứng mạch máu. Độ pH được khuyến nghị là từ 5 đến 9 (độ pH lý tưởng là càng gần trị số 7,4 càng tốt). Đi ra ngoài khoảng pH được khuyến nghị này của chế phẩm được cho dùng trong tĩnh mạch có thể gây ra hiện tượng phát triển các biến chứng như bệnh viêm tĩnh mạch, hay hiện tượng viêm các tĩnh mạch. Marc Stranz, *A Review of pH and Osmolarity*, 6 Int'l J. of Pharm. Compounding 216, 218 (May/June 2002). Thật không may là, có ít thuốc tiêm truyền

ổn định ở độ pH thích hợp để dùng trong tĩnh mạch. Tùy thuộc vào cấu trúc phân tử, một loại thuốc là ổn định nhất hoặc có tính tan tốt nhất ở một khoảng pH cụ thể (ví dụ, độ pH < 6) và đi trệch khỏi khoảng pH này có thể làm tăng hiện tượng phân hủy thuốc. Vì vậy, thách thức đặt ra là phải tìm được sự cân bằng giữa giới hạn độ pH an toàn và tính ổn định tối ưu của thuốc trong các chế phẩm dùng cho phương thức dùng vào tĩnh mạch. Marc Stranz, *The Implications of Osmolality, Osmolarity and pH in Infusion Therapy*, INS Annual Conference (May 2005).

Cần phải tìm ra chế phẩm có độ pH gần với độ pH sinh lý. Điều này cần phải có chất kiềm hóa do pH nội tại là 1,92 của ceftolozane trong dung dịch (2%). Nghiên cứu ban đầu về các chất kiềm hóa bao gồm natri hydroxit, L-arginin, tris, natri bicacbonat, meglumin, dietanolamin và trietanolamin. Mẫu chứa 100mg ceftolozane sulfat, 22,9mg natri clorua, 200mg maltoza, và 2mg axit xitric khan được điều chế và được điều chỉnh đến ~ pH=4. Các mẫu này được làm đông khô và bột được bảo quản ở 70°C trong 3 ngày, 60°C trong 3, 6 và 9 ngày và ở 40°C trong một tháng. Sau đó, các mẫu đã được bảo quản được phân tích về hàm lượng ceftolozane. Các kết quả được ghi nhận dưới đây trong bảng 25:

Bảng 25: Tác dụng của chất kiềm hóa đối với mức thu hồi ceftolozane

Bảo quản ↓	Natri hydroxit	L-Arginin	Tris	Natri bicacbonat	Meglumin	Dietanolamin	Trietanolamin
70°C, 3 ngày	93,3	93,0	83,1	93,8	71,2	52,7	28,0
60°C, 3 ngày	97,0	96,3	93,5	93,9	94,4	91,6	67,2
60°C, 6 ngày	95,7	95,5	89,8	96,0	89,8	83,6	59,0
60°C, 9 ngày	93,9	93,1	87,5	93,8	88,7	82,0	75,9

Bảo quản ↓	Natri hydroxit	L-Arginin	Tris	Natri bicarbonat	Meglumin	Đietanolamin	Trietanolamin
40°C/độ ẩm tương đối là 75%, 1 tháng	97,3	97,0	95,1	97,6	97,6	94,4	94,4

Mức thu hồi ceftolozane luôn là trên 90% với sự có mặt của natri hydroxit, L-arginin, hoặc natri bicarbonat. Mặc dù natri hydroxit đã thể hiện tác dụng tốt, trong vai trò là bazơ mạnh, nó có thể thúc đẩy sự thủy phân bazơ của hoạt chất một cách dễ dàng hơn trong suốt quá trình mở rộng quy mô và khó khăn hơn khi làm khô trong suốt quá trình làm đông khô so với các chất kiềm hóa khác. Do đó, natri hydroxit không được xem xét về sự phát triển thêm dạng chế phẩm. Vì vậy, L-arginin được chọn làm chất kiềm hóa cho dạng chế phẩm.

Để đảm bảo sự phù hợp của L-arginin trong vai trò là chất kiềm hóa, cần phải thực hiện một nghiên cứu để so sánh L-arginin với natri bicarbonat. Trong nghiên cứu này, các dung dịch được điều chế để chứa ceftolozane với sự có mặt của natri clorua và axit xitric được điều chỉnh đến xấp xỉ độ pH=6 bằng L-arginin hoặc natri bicarbonat. Sau đó, các dung dịch này được làm đông khô và các mẫu được phân bố để bảo quản tốc độ tăng và bảo quản thông thường. Phần tóm tắt về tổng các hợp chất bổ sung và độ pH đối với các điều kiện khác nhau sau 1 tháng được trình bày trong bảng 26.

Bảng 26: Tác dụng của L-arginin và natri bicacbonat đối với các chất có liên quan đến ceftolozane trong suốt quá trình bảo quản, độ pH=6

Dung dịch chế phẩm khối trong mỗi 1000mg bazơ tự do ceftolozane	632mg L-arginin 485mg natri clorua 21mg axit xitric		288mg natri bicacbonat 481mg natri clorua 21mg axit xitric	
Điều kiện bảo quản	Tổng các chất có liên quan	Độ pH của mẫu	Tổng các chất có liên quan	Độ pH của mẫu
Ban đầu	1,42%	5,8	2,12%	5,8
5°C, 1 tháng	1,38%	5,8	2,66%	5,6
25°C, 1 tháng	1,74%	5,5	4,99%	4,8
40°C, 1 tháng	2,32%	5,0	5,93%	4,5

Như thấy được ở bảng này, mẫu được điều chỉnh bằng bicacbonat đã thể hiện mức tăng các chất có liên quan lớn hơn và biên dạng pH kém ổn định hơn. Do vậy, đã quyết định duy trì L-arginin làm chất kiềm hóa trong dạng chế phẩm này.

Ví dụ 12: Các thành phần của chế phẩm CXA-201

Một ví dụ về công thức mẻ của chế phẩm ceftolozane (tạo hợp chất ceftolozane bằng tá dược như axit xitric, natri clorua, và L-arginin, sau đó là làm đông khô vô trùng) được tìm thấy dưới đây trong bảng 27.

Bảng 27: Công thức mẻ của chế phẩm ceftolozane

Thành phần	Chế phẩm đích mg/g	Lượng trong mỗi mẻ (kg)	
		1	2
Ceftolozane sulfat ⁱ⁾	172,1	114,0	202,6
Axit xitric, khan, USP	3,2	2,1	3,7
Natri clorua, USP	73,1	48,3	86,0
L-arginin, USP	~90 Lượng đủ để đạt được độ pH đích ⁱⁱ⁾	59,7	106,0
Nước dùng để tiêm, USP	Lượng đủ đến 1000	Lượng đủ	Lượng đủ

Thành phần	Chế phẩm đích mg/g	Lượng trong mỗi mẻ (kg)	
		1	2
Tổng kích thước mẻ		660	1175

- 1) Cefotolozane sulfat được nạp trên cơ sở độ hiệu quả đã được đo của nó để thu được 150mg bazơ tự do/g dung dịch.
- 2) L-arginin được bổ sung vào khi cần thiết để thu được độ pH=6,5 ± 0,5 trong dung dịch khối; 90mg trong mỗi gam dung dịch được xem là lượng điển hình.

Một ví dụ về công thức mẻ của thuốc thành phẩm ceftolozane/tazobactam được trình bày trong bảng 28 dưới đây.

Bảng 28: Công thức mẻ của thuốc thành phẩm ceftolozane/tazobactam

Thành phần	Lượng trong mỗi vật chứa, mg	Lượng trong mỗi mẻ, kg
Chế phẩm ceftolozane ⁱ⁾	2255	112,8
Tazobactam ⁱⁱ⁾	537	26,9
Nitơ, NF ⁱⁱⁱ⁾	-	-
Tổng	2792	139,7
Tổng kích thước mẻ, kg		139,7
Tổng số lượng vật chứa		50.000

- ⁱ⁾ Lượng đổ đầy đích của ceftolozane là 1000mg bazơ tự do, được bổ sung vào vật chứa trong vai trò là chế phẩm. Lượng 2255mg là trên cơ sở độ hiệu quả theo lý thuyết 100% của chế phẩm. Trọng lượng thực tế sẽ thay đổi trên cơ sở độ hiệu quả được đo của chế phẩm.
- ⁱⁱ⁾ Lượng đổ đầy đích của tazobactam là 500mg axit tự do, được bổ sung vào vật chứa trong vai trò là dạng muối natri của nó. Lượng 537mg là trên cơ sở độ hiệu quả theo lý thuyết 100%.
- ⁱⁱⁱ⁾ Nitơ được sử dụng làm chất hỗ trợ chế biến để làm lớp đệm cho các vật chứa sau khi đổ đầy bột và trước khi đập nút.

Chế phẩm đơn vị của liều lượng dùng để hoàn nguyên được mô tả trong bảng 29.

Bảng 29: Các chế phẩm đơn vị của ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm, 1000mg/
500mg

Thành phần		Chức năng	Chế phẩm danh định mg trong mỗi vật chứa
Chế phẩm ceftolozane ¹⁾	Ceftolozane sulfat	Hoạt chất	1147
	Axit xitric, Khan	Chất tạo chelat	21
	Natri clorua	Chất làm ổn định	487
	L-arginin	Chất kiềm hóa	600 ²⁾ Lượng đủ dùng để điều chỉnh độ pH
Natri tazobactam ³⁾		Hoạt chất	537
Nito		Chất hỗ trợ chế biến ^(a)	Lượng đủ
Tổng trọng lượng			2792
1) Lượng thực tế của chế phẩm ceftolozane sẽ thay đổi trên cơ sở độ hiệu quả đã được đo. Ceftolozane sulfat, 1147mg, tương ứng với 1000mg bazơ tự do ceftolozane. 2) L-arginin được bổ sung khi cần thiết để đạt được độ pH=6,5 ± 0,5; 600mg trong mỗi vật chứa được xem là tổng lượng điển hình. 3) Trọng lượng thực tế của natri tazobactam sẽ thay đổi trên cơ sở độ hiệu quả đã được đo. Natri tazobactam 537mg, tương ứng với 500mg axit tự do tazobactam 4) Lớp nito được áp dụng sau khi bột được phân phối vào vật chứa và trước khi đậy nút.			

Ví dụ 12a: Phát triển và tiến hành hệ thống phòng ngừa hiện tượng nhiễm bẩn chéo theo hướng dẫn của FDA

Hướng dẫn của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã được công bố gần đây (tháng 4 năm 2013) đối với công nghiệp: *Non-Penicilline-Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination* cung cấp hướng dẫn về việc ngăn chặn hiện tượng nhiễm bẩn chéo đối với các cơ sở sản xuất các loại thuốc beta-lactam không chứa penixilin. Sáng chế đề xuất các bước của quá trình phát triển và tiến hành hệ thống phòng ngừa hiện tượng nhiễm bẩn chéo do việc đưa cả thuốc bán thành phẩm ceftolozane vô trùng và natri tazobactam vào cơ sở mà tuân theo hướng dẫn của FDA.

Các bước phân cách để tuân theo hướng dẫn của FDA có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các bước:

- Chuyển tất cả các loại thuốc thành phẩm khác đến các vị trí khác
- Tách dây chuyền đồ đầy sản phẩm ceftolozane/tazobactam và dây chuyền đồ đầy sản phẩm cephapirin thú y
- Tạo ra các hệ thống HVAC tách biệt
- Thiết lập các khu vực kho tách biệt
- Chuẩn hóa dòng chất liệu, chất thải và dòng vị trí nhân sự
- Xây dựng các cơ sở tạm thời cho việc thay đồ bảo hộ và lối vào dây chuyền được sử dụng cho thuốc thành phẩm ceftolozane/tazobactam.
- Xây dựng tường mới, biến đổi và gia cường tường hiện có
- Trang bị cho lối thoát khẩn cấp hiện có các thiết bị báo động và đệm lót để tách hoàn toàn cả hai dây chuyền khắp tất cả các tầng của tòa nhà
- Tạo ra tình trạng ngăn cách vĩnh viễn tủ để đồ, phòng vệ sinh và phòng nghỉ giữa buổi đối với cả hai dây chuyền của cơ sở:
- Nhân sự vận hành và bảo trì chuyên biệt cho mỗi bộ phận của cơ sở bao gồm cả các màu đồng phục khác nhau cho mỗi bộ phận của cơ sở
- Các dụng cụ và trang thiết bị chuyên biệt cho mỗi bộ phận của cơ sở
- Kế hoạch phục hồi tình trạng khẩn cấp

Ví dụ 13: Các đặc tính sinh học và lý hóa của ceftolozane/tazobactam dùng để tiêm, 1000mg/500mg

Là sản phẩm dự định dùng trong tĩnh mạch, một vài đặc tính là quan trọng đối với tính tương hợp sinh lý. Các thuộc tính này bao gồm chất dạng hạt, tính vô trùng, giới hạn nội độc tố, độ pH, và độ thẩm thấu. Chất dạng hạt và tính vô trùng được kiểm soát tại điểm sản xuất. Thuốc thành phẩm được chế biến theo cách vô trùng trong suốt toàn bộ quy trình sản xuất, kể cả ceftolozane, natri tazobactam, và ceftolozane/tazobactam trong thuốc thành phẩm vật chứa.

Thuốc thành phẩm ceftolozane/tazobactam được kiểm soát đến độ pH xấp xỉ bằng 6, để đem lại sự dễ chịu về mặt sinh lý, trong khi vẫn đảm bảo tính ổn định thích hợp cho các dược chất. Thuốc ceftolozane bán thành phẩm được kiểm soát trong suốt

quá trình tạo hợp chất đến độ pH=6,5 ± 0,5 và được kiểm soát lúc giải phóng đến độ pH 5 đến 7. Natri tazobactam được kiểm soát lúc giải phóng đến độ pH 5 đến 7.

Ceftolozane/tazobactam sau khi hoàn nguyên bằng dung dịch muối đẳng trương và dung dịch pha loãng dùng để truyền cũng nằm trong dung dịch muối đẳng trương (10mg/ml ceftolozane; 5mg/ml tazobactam) là hơi ưu trương, với độ thẩm thấu xấp xỉ 500mOsm/kg. Tuy nhiên, các dung dịch truyền vào tĩnh mạch hơi ưu trương không thông dụng bằng các loại thuốc thành phẩm thường được điều chế và được pha loãng bằng dung dịch đã đẳng trương, như dung dịch muối đẳng trương. Giới hạn trên tối đa được chấp nhận chung để dùng trong tĩnh mạch ngoại vi là xấp xỉ 900mOsm/kg, mặc dù các hỗn hợp 600mOsm/kg đến 900mOsm/kg thường được cho dùng qua đường trung tâm. Do đó, để nằm trong giới hạn của phạm vi này, sản phẩm truyền là nhỏ hơn 600mOsm/kg.

Ví dụ 14: Xác định độ thẩm thấu của các chế phẩm CXA-201

Mẫu CXA-101 và mẫu natri tazobactam (số #1 - số #3) được hoàn nguyên như sau:

Mẫu số # 1: Cân 0,103g natri tazobactam và 0,462g CXA-101 được làm tan trong 4ml của nước WFI và 6ml của dung dịch muối đẳng trương USP.

Mẫu số # 2: Cân 0,103g natri tazobactam và 0,462g CXA-101 được làm tan trong 4ml của nước WFI được bổ sung 10ml của dung dịch muối đẳng trương USP.

Mẫu số # 3: Cân 0,103g natri tazobactam được làm tan trong 1ml của nước WFI và 0,462g CXA-101 được làm tan trong 1ml của nước WFI, sau đó, được trộn với nhau, được bổ sung 10ml của dung dịch muối đẳng trương USP.

Natri tazobactam (Độ hiệu quả: 97,5%)

CXA-101 (Độ hiệu quả: 43,3%)

Nước WFI

Dung dịch muối đẳng trương USP

Sau đó, độ thẩm thấu của mẫu CXA-101 và mẫu natri tazobactam (số #1 - số #3) được xác định bằng cách sử dụng thẩm thấu kế đo sự hạ thấp điểm đông đặc (sẵn có từ Advanced Instruments, Inc.).

Bảng 30: Độ thẩm thấu của các dung dịch đã được hoàn nguyên

Mẫu	Nồng độ của CXA-101 (mg/ml)	Nồng độ Natri tazobactam (mg/ml)	Nước WFI	Dung dịch muối	Độ thẩm thấu (mOsm/kg)
1	20,0	10,0	40% (40ml)	60% (40ml)	589
2	14,3	7,1	29% (40ml)	71% (100ml)	512
3	16,7	8,3	17% (20ml)	83% (100ml)	604

Chế phẩm dạng liều đơn vị của bảng 29 được hoàn nguyên với 10ml của WFI vô trùng hoặc dung dịch muối đẳng trương USP, sau đó, được bổ sung vào 100ml dung dịch tiêm dextroza (D5W) 5% hoặc túi natri clorua (NS) 0,9% và độ thẩm thấu của dung dịch trong túi thu được được xác định như được thể hiện trong bảng 30a dưới đây.

Bảng 30a: Độ thẩm thấu của dung dịch ceftolozane trong túi (mOsm/kg)

Thời điểm	WFI vô trùng (sWFI) – D5W	NS – D5W	WFI vô trùng (sWFI) – NS	NS – NS
RT T0	446	470	449	478

Trong bảng 30a, dữ liệu về độ thẩm thấu của các trường hợp hoàn nguyên sản phẩm dưới đây được xác định bằng cách sử dụng chế phẩm từ bảng 29

- Dung dịch tiêm dextroza USP 5%, túi 100ml (Baxter)
- Dung dịch tiêm natri clorua USP 0,9%, túi 100ml (Baxter)
- WFI vô trùng (sWFI) – D5W: được hoàn nguyên với WFI vô trùng, sau đó, được bổ sung vào túi dung dịch tiêm dextroza 5%
- NS – D5W: được hoàn nguyên với dung dịch muối đẳng trương USP, sau đó, được bổ sung vào túi dung dịch tiêm dextroza 5%
- WFI vô trùng (sWFI) – NS: được hoàn nguyên với WFI vô trùng, sau đó, được bổ sung vào túi dung dịch tiêm natri clorua 0,9%

- NS – NS: được hoàn nguyên với dung dịch muối đẳng trương USP, sau đó, được bổ sung vào túi dung dịch tiêm natri clorua 0,9%

Ví dụ 15: Tá dược trong thuốc ceftolozane bán thành phẩm

Tá dược trong các chế phẩm ceftolozane được nêu làm ví dụ được chọn để đảm bảo tính ổn định và khả năng chế biến của dược chất ceftolozane thành thuốc thành phẩm. Các tá dược cụ thể, số lượng và chức năng của chúng được đưa ra trong bảng 31. Tất cả các tá dược là chuẩn mực và điển hình cho các dạng liều lượng dược phẩm vô trùng, không cần đến việc xử lý bổ sung trước khi sử dụng trong dạng bào chế. Tá dược được sử dụng ở các mức nằm trong khoảng được thiết lập ở các sản phẩm khác được FDA phê chuẩn như được mô tả trong dữ liệu các thành phần không hoạt hóa (Inactive Ingredients Database - IID).

Bảng 31: Tá dược được sử dụng trong chế phẩm ceftolozane

Thành phần	Chức năng	Lượng, mg/ vật chứa	Nồng độ trong dung dịch truyền, %	Lý do để đưa vào	Khoảng dữ liệu các thành phần không hoạt hóa (IID)
Axit xitric	Chất tạo chelat	21	0,02	Được sử dụng để ngăn chặn hiện tượng biến màu và phân hủy	0,0025% đến 50%
Natri Clorua	Chất làm ổn định	487	0,49	Được sử dụng làm chất làm ổn định cho ceftolozane sulfat	0,187% đến 45%
L-Arginin	Chất kiềm hóa	600 ^(a) Lượng đủ dùng để điều chỉnh độ pH	0,60	Được sử dụng để điều chỉnh độ pH của dung dịch ceftolozane	0,29% đến 88%

^(a) L-arginin được bổ sung khi cần thiết để đạt được độ pH=6,5 ± 0,5; 600mg trong mỗi vật chứa được xem là tổng lượng điển hình.

Ví dụ 16: Quy trình sản xuất chế phẩm CXA-201 (chứa tazobactam và ceftolozane) bằng cách đổ đầy đồng thời

Thuốc thành phẩm ceftolozane/tazobactam là bột đổ đầy vô trùng của thuốc ceftolozane bán thành phẩm có các thành phần có hoạt tính được làm đông khô (chế phẩm) và natri tazobactam cùng nhau vào một vật chứa vô trùng đơn lẻ. Dạng được làm đông khô của natri tazobactam vô trùng không chứa tá dược. Trước tiên, dược chất ceftolozane sulfat được chuyển hóa thành thuốc bán thành phẩm vô trùng, chế phẩm, bằng cách bào chế với axit xitric, natri clorua và L-arginin, sau đó là làm đông khô.

Quy trình sản xuất đầy đủ bao gồm các hoạt động đơn vị điển hình cho quy trình làm đông khô vô trùng và quy trình đổ đầy bột vô trùng. Toàn bộ quy trình này có thể được tóm lược theo hai giai đoạn, như được trình bày trong lưu đồ sản xuất của hình 12. Giai đoạn thứ nhất là sản xuất chế phẩm ceftolozane vô trùng. Giai đoạn thứ hai là đổ đầy thuốc bột vô trùng vào vật chứa dùng cho thuốc thành phẩm cuối cùng. Các bước chính của quy trình này là:

Điều chế chế phẩm ceftolozane vô trùng bao gồm các bước:

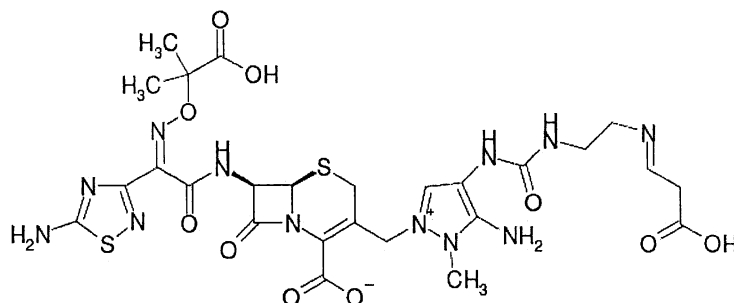
- kết hợp dung dịch khối để đông khô;
- lọc vô trùng dung dịch khối này;
- làm đông khô dung dịch khối thành bột khối;
- nghiền và sàng bột khối vô trùng; và
- đóng gói vô trùng bột khối vô trùng vào Sterbags ®.

Đổ đầy bột khối vô trùng bao gồm các bước:

- tiếp nhận bột ceftolozane và tazobactam vô trùng tại chỗ;
- đổ đầy vô trùng cả hai loại bột vô trùng vào vật chứa một cách liên tiếp;
- tạo lớp đệm cho vật chứa bằng khoảng bên trên bằng nitơ;
- đẩy nút và vít nắp vật chứa; và
- kiểm tra vật chứa trước khi đóng gói thứ cấp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm rắn ở dạng liều đơn vị chứa ceftolozane sulfat và natri tazobactam, được phẩm này chứa ít hơn 0,15% hợp chất có công thức (III):



(III)

như được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) ở bước sóng bằng 254nm, trong đó ceftolozane sulfat và natri tazobactam tạo ra hoạt chất ceftolozane và hoạt chất tazobactam ở tỷ lệ bằng 2:1 theo trọng lượng, trong đó lượng hoạt chất ceftolozane là 1000mg và lượng hoạt chất tazobactam là 500mg;

trong đó dược phẩm này thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

(a) làm đông khô dung dịch thứ nhất chứa ceftolozane sulfat và từ 125mg đến 500mg natri clorua khi không có mặt natri tazobactam để thu được chế phẩm ceftolozane được làm đông khô;

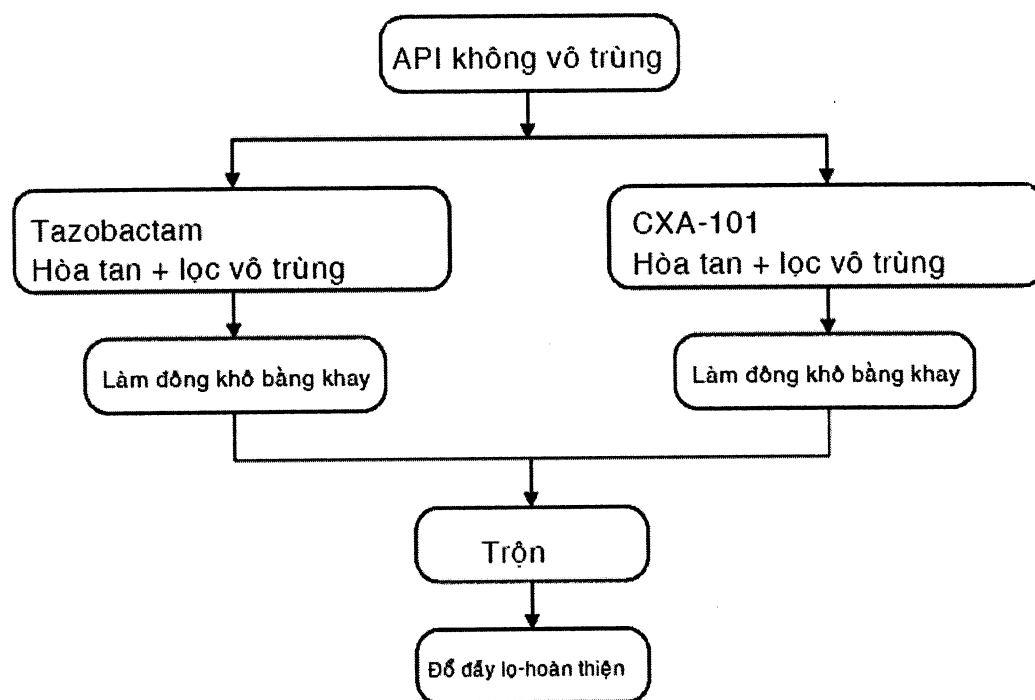
(b) làm đông khô dung dịch thứ hai chứa natri tazobactam khi không có mặt ceftolozane sulfat để thu được chế phẩm tazobactam được làm đông khô;

và

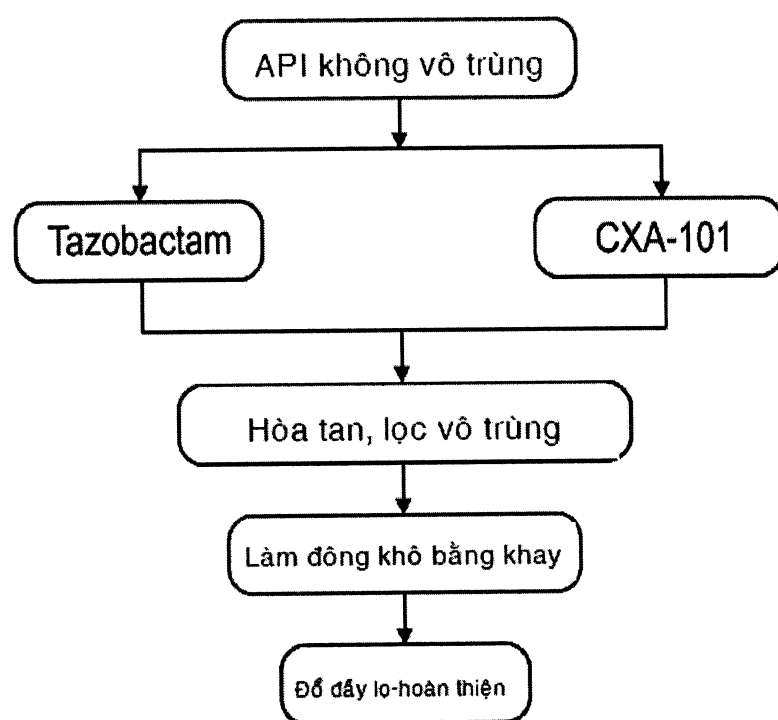
(c) trộn chế phẩm ceftolozane đông khô và chế phẩm tazobactam để tạo ra dược phẩm.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 0,10% hợp chất có công thức (III) như được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) ở bước sóng bằng 254nm.

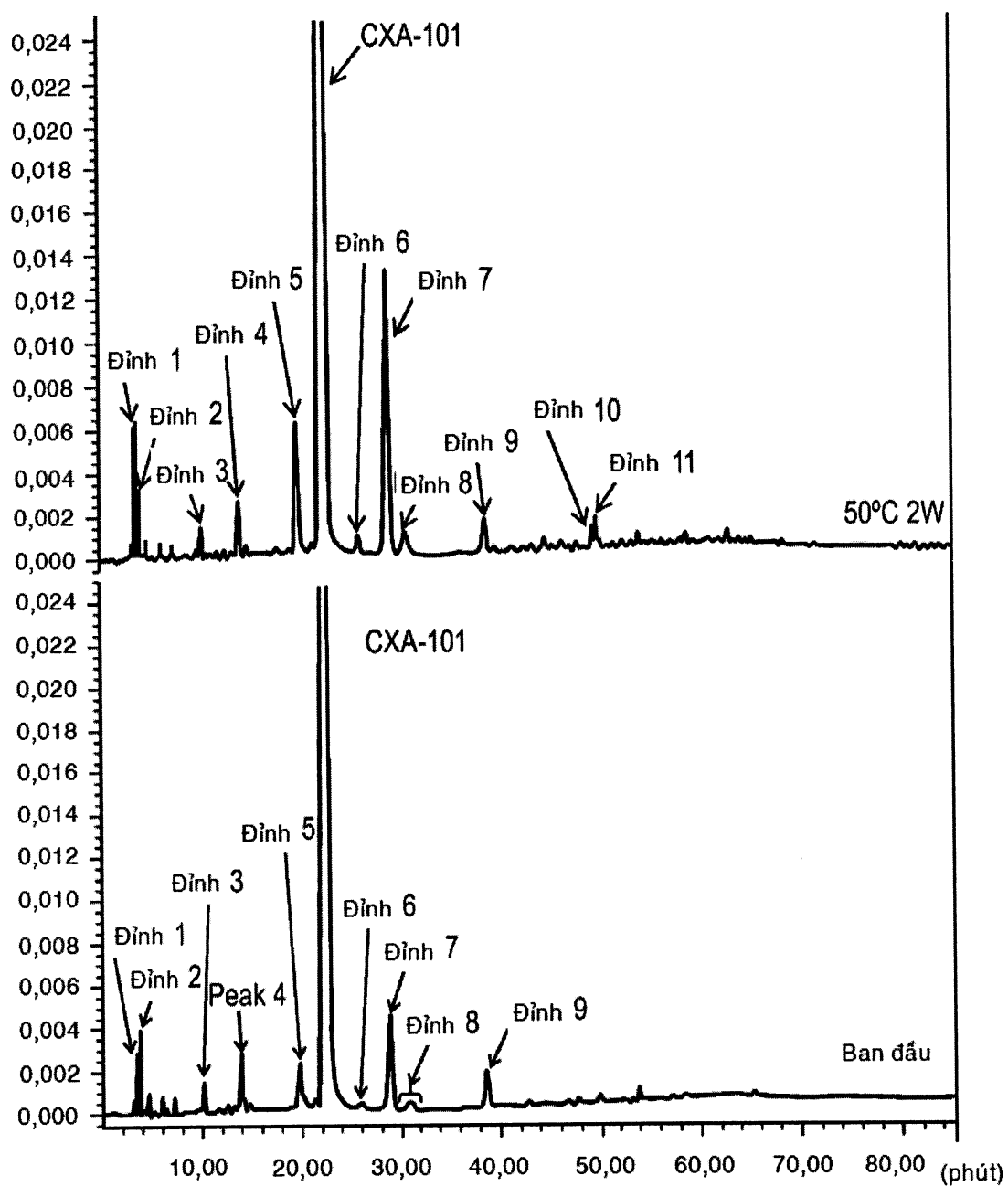
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 0,05% hợp chất có công thức (III) như được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) ở bước sóng bằng 254nm.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 0,03% hợp chất có công thức (III) như được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng (HPLC) ở bước sóng bằng 254nm.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng natri clorua là từ 400 đến 500mg.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa 1147mg ceftolozane sulfat và 537mg natri tazobactam.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dung dịch thứ nhất chứa ceftolozane sulfat được làm đông khô ở độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7.
8. Dung dịch tiêm chứa dược phẩm theo điểm 1 được hòa tan trong chất dẫn dược dụng.
9. Dung dịch tiêm theo điểm 8, trong đó chất dẫn dược dụng được chọn từ nước, natri clorua 0,9% và dextroza 5%.



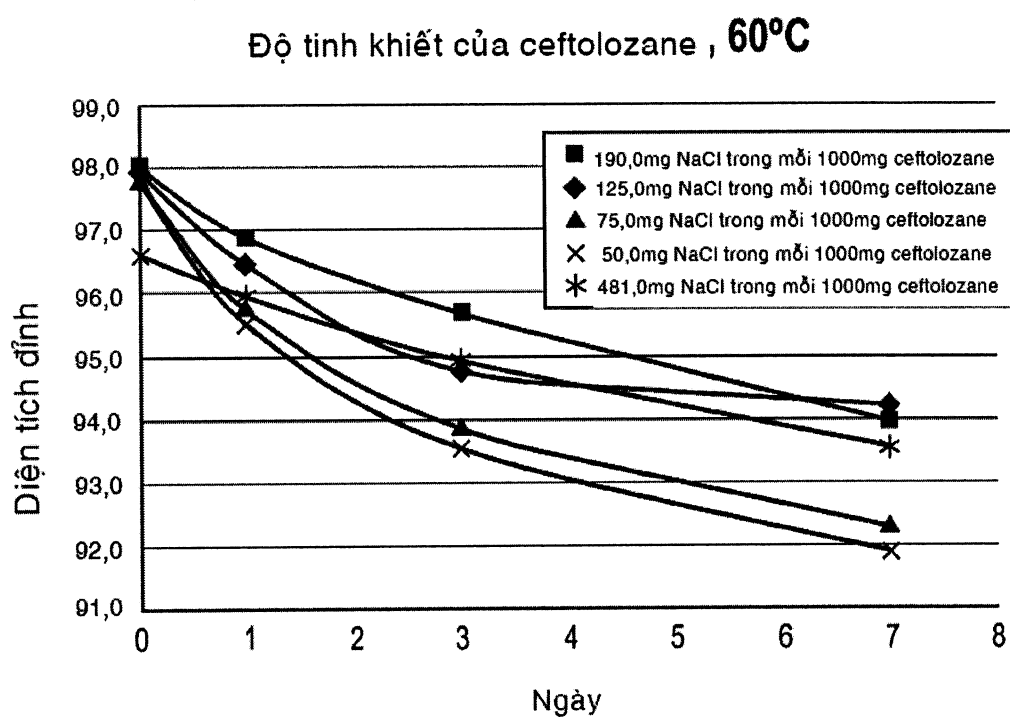
Hình 1



Hình 2

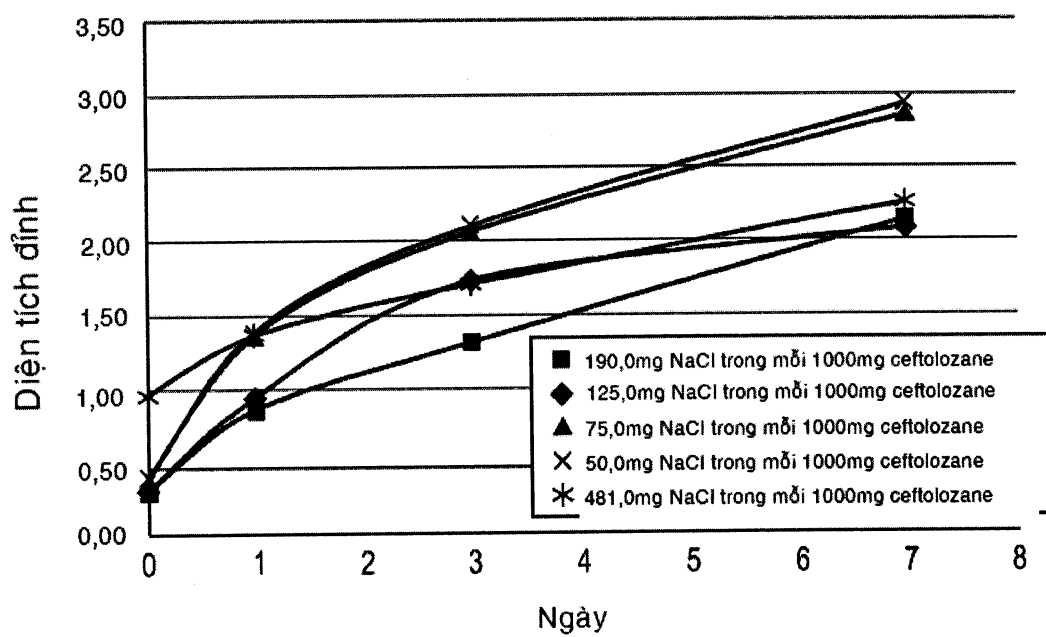


Hình 3



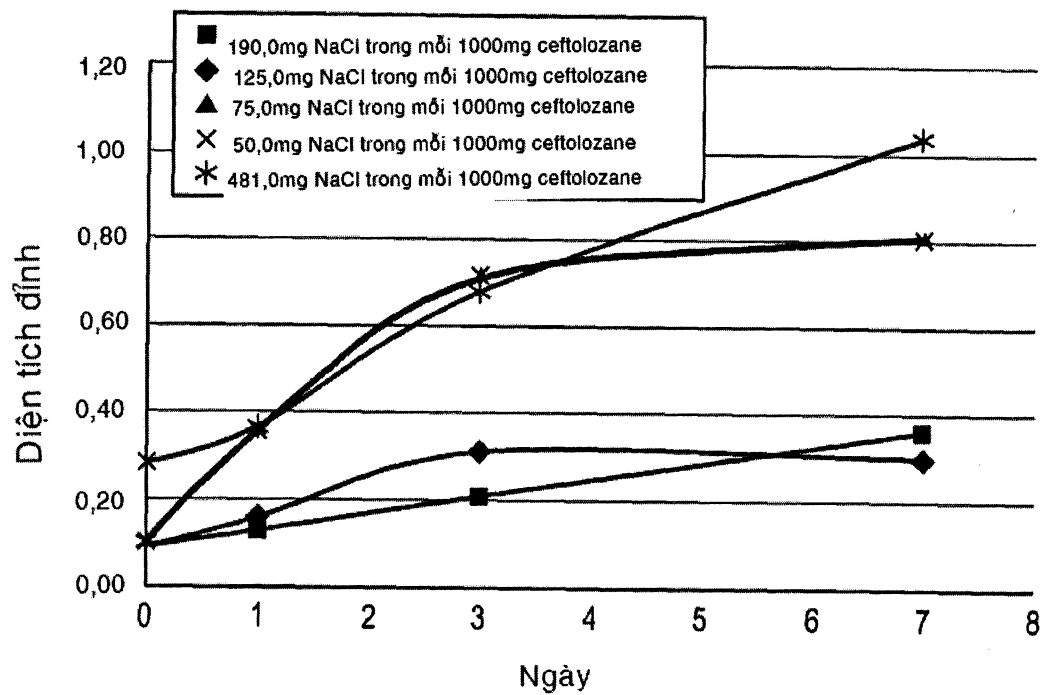
Hình 4

Đỉnh 1, 60°C



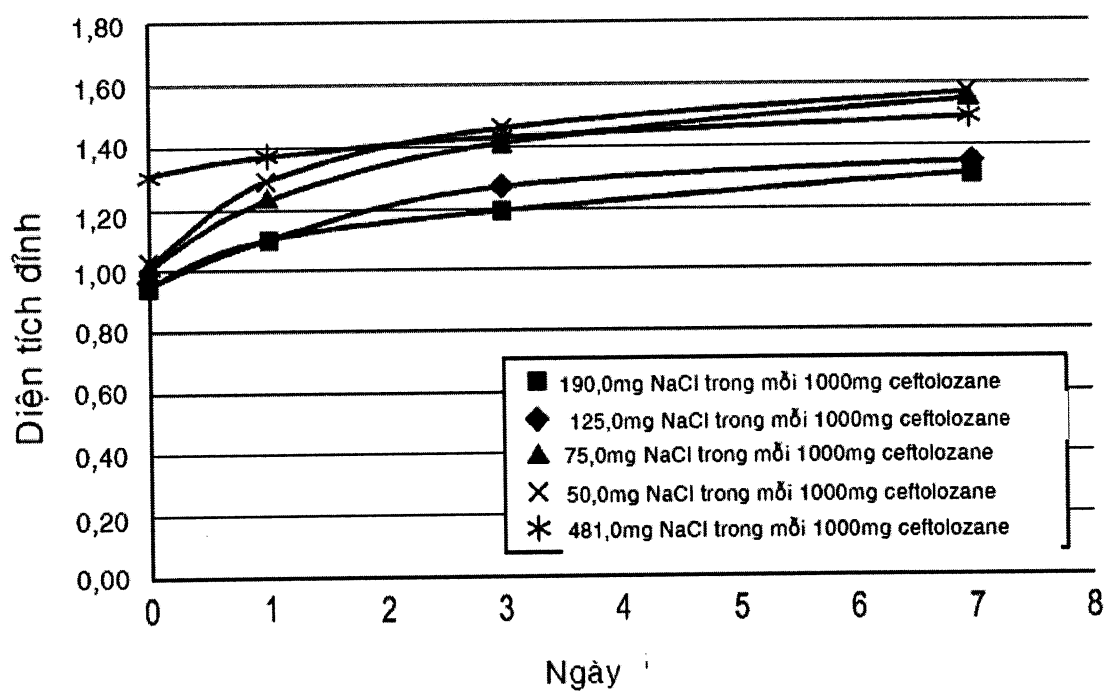
Hình 5

RRT 0,43 + Đỉnh 3, 60°C



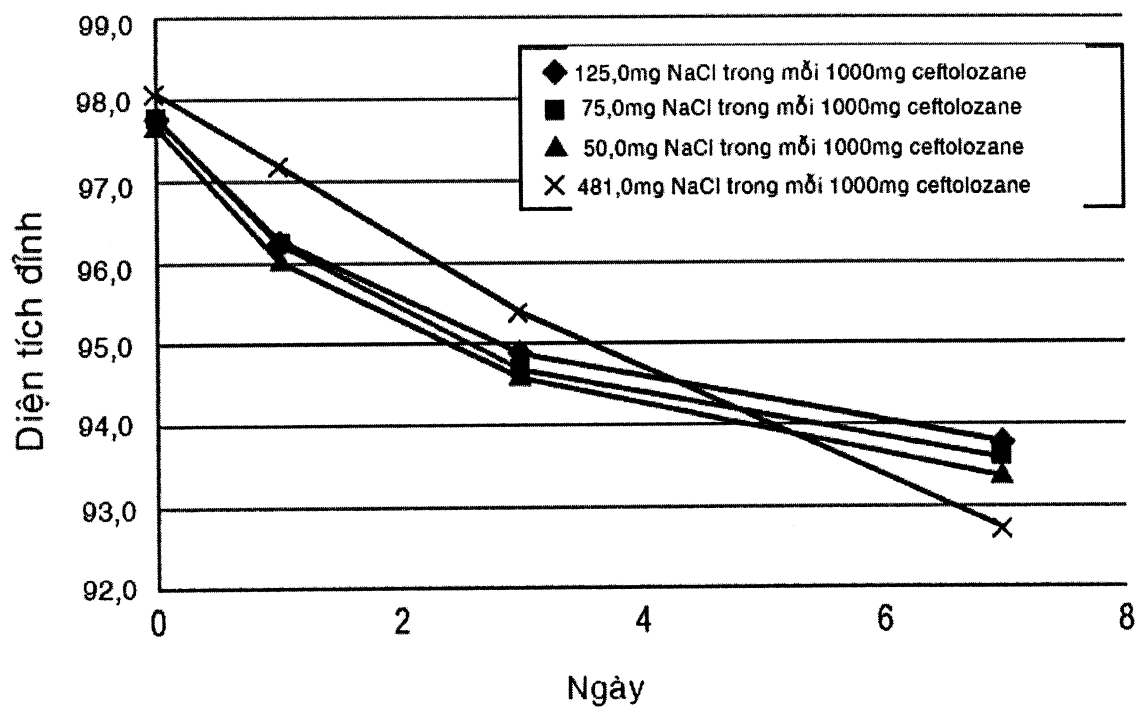
Hình 6

Đỉnh 7, 60°C



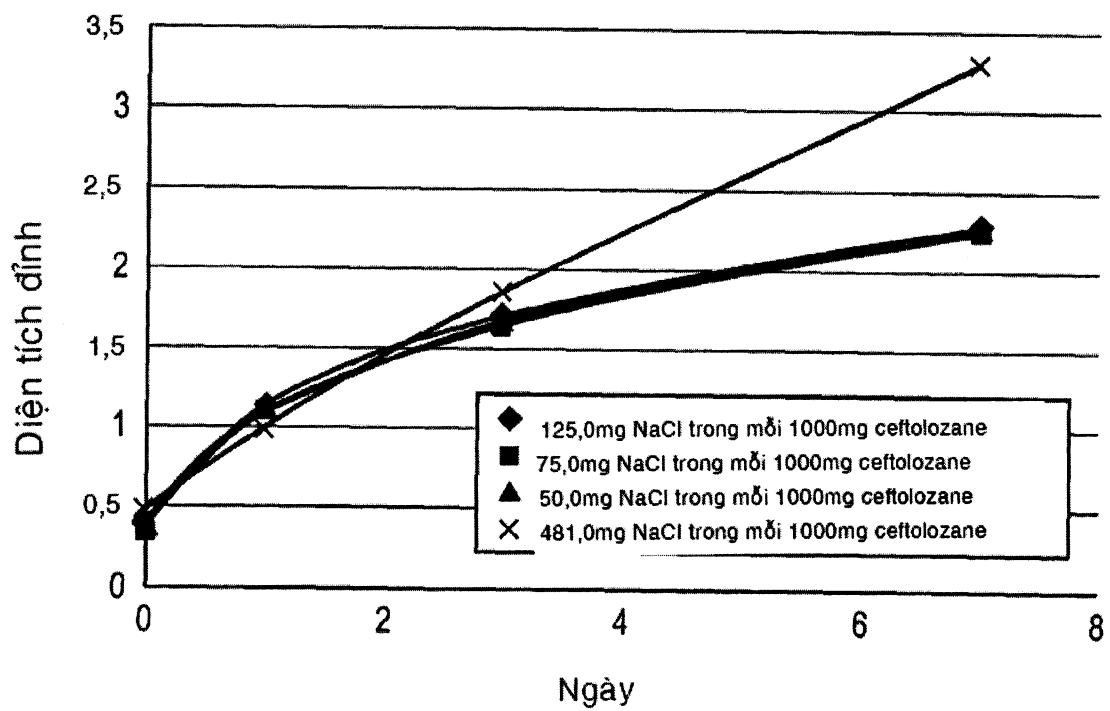
Hình 7

Độ tinh khiết của ceftolozane , 60°C



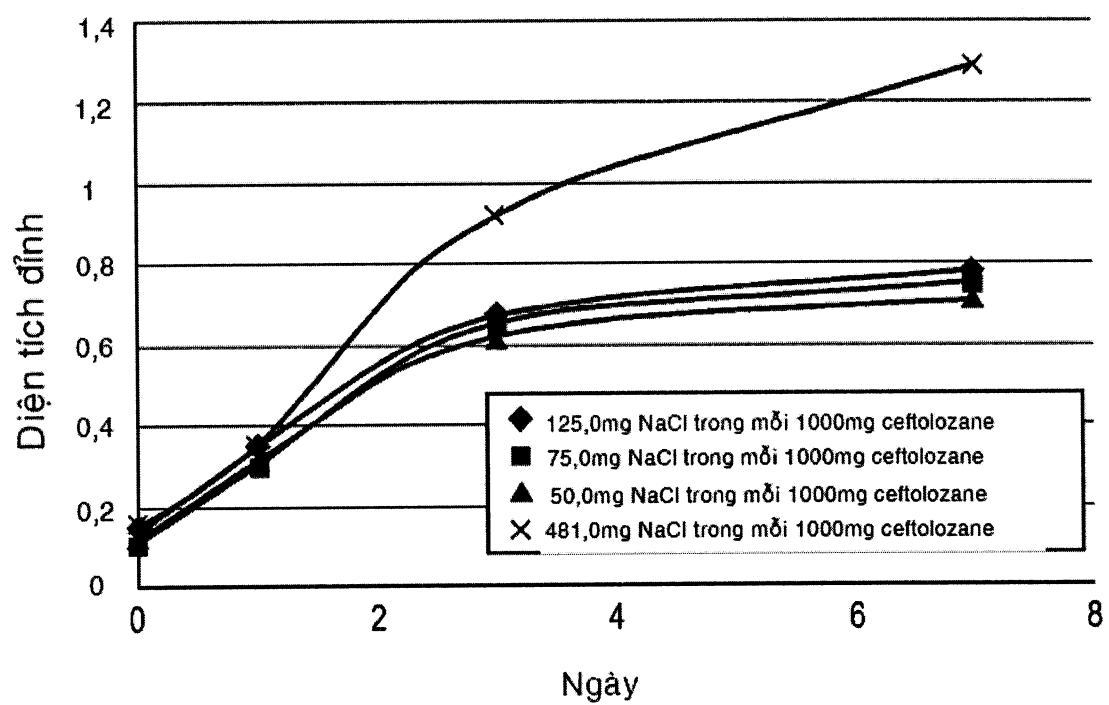
Hình 8

Đỉnh 1, 60°C



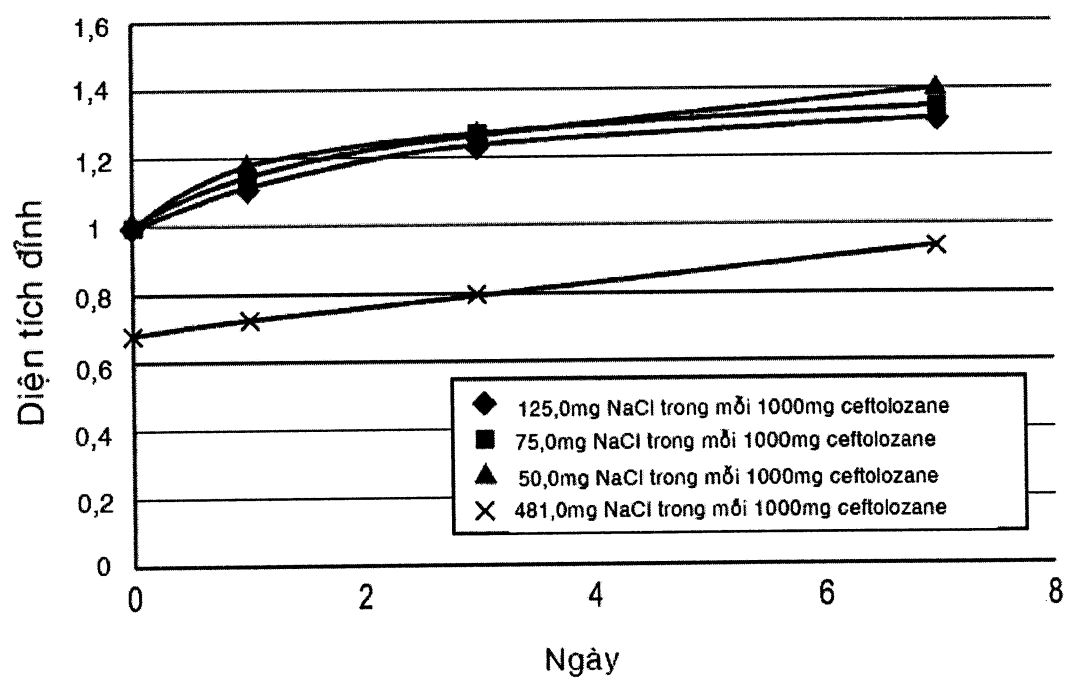
Hình 9

RRT 0,43 + Đỉnh 3, 60°C

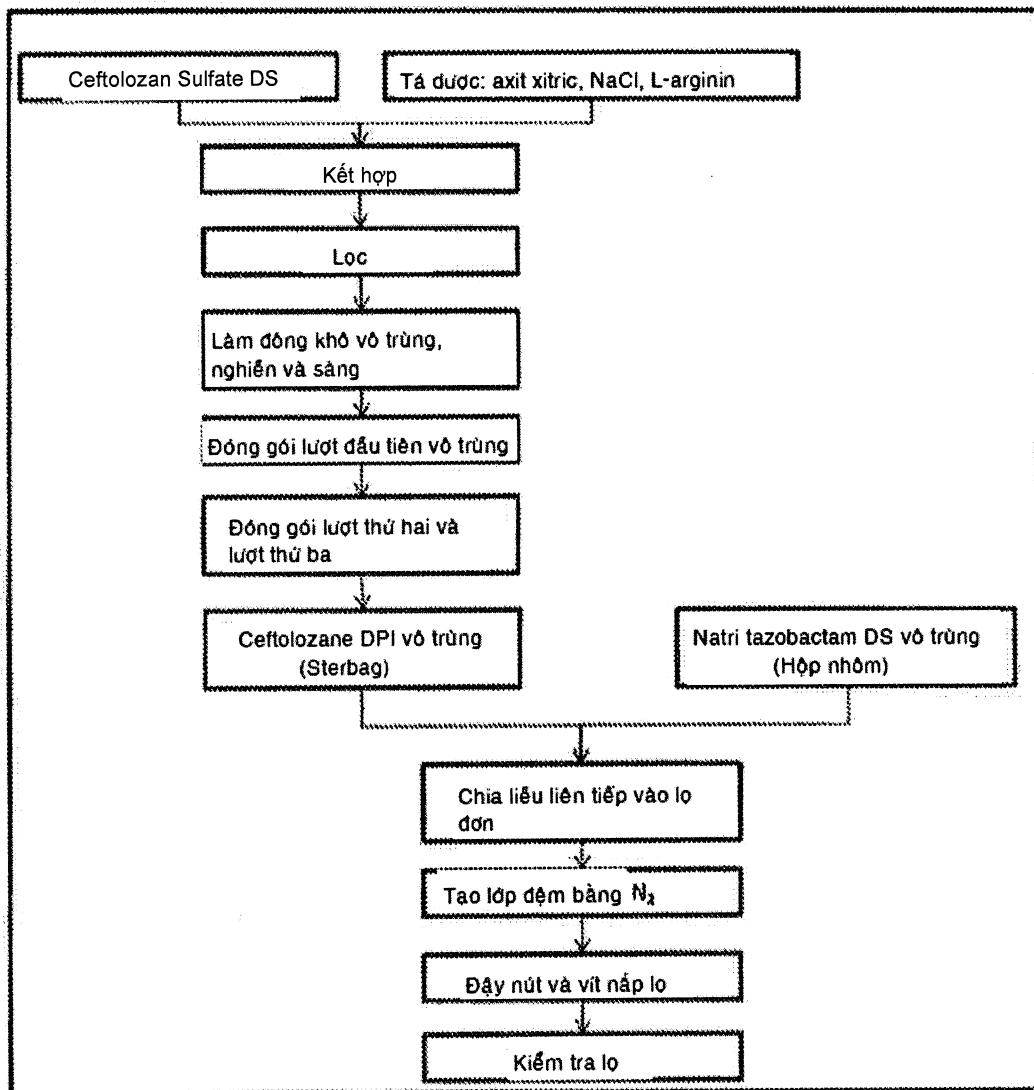


Hình 10

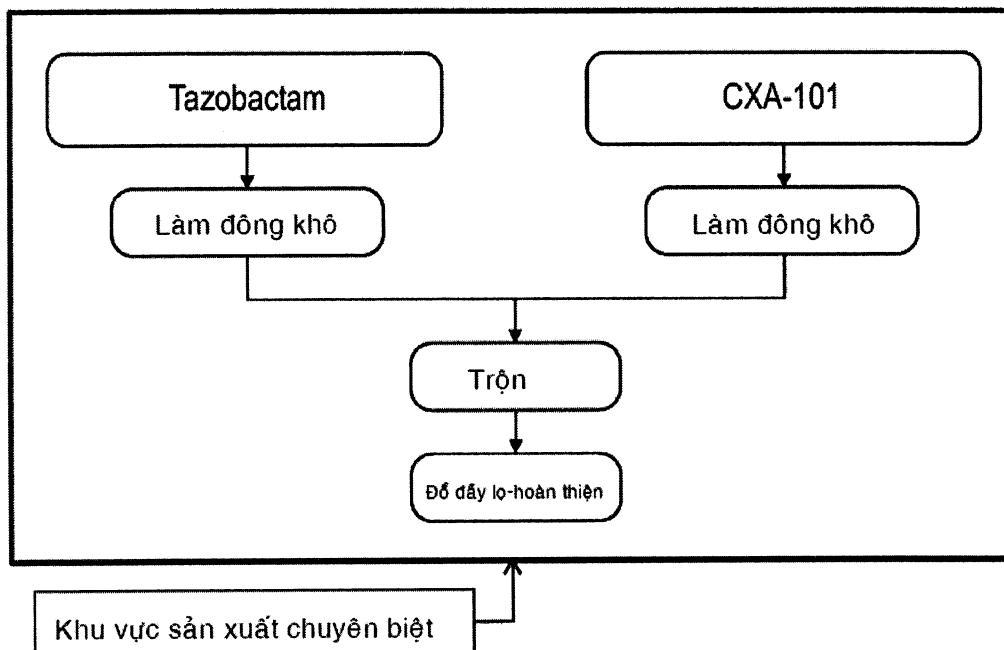
Đỉnh 7 , 60°C



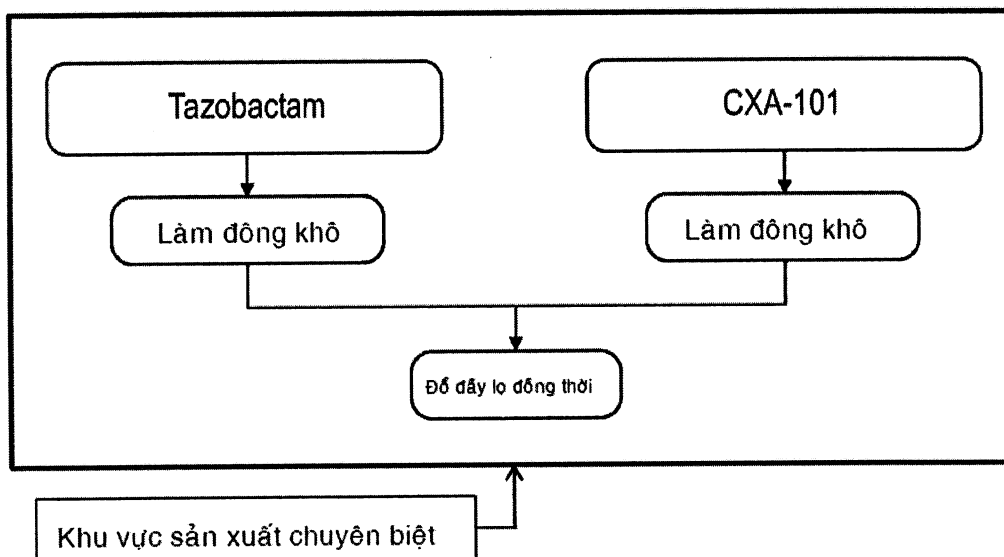
Hình 11



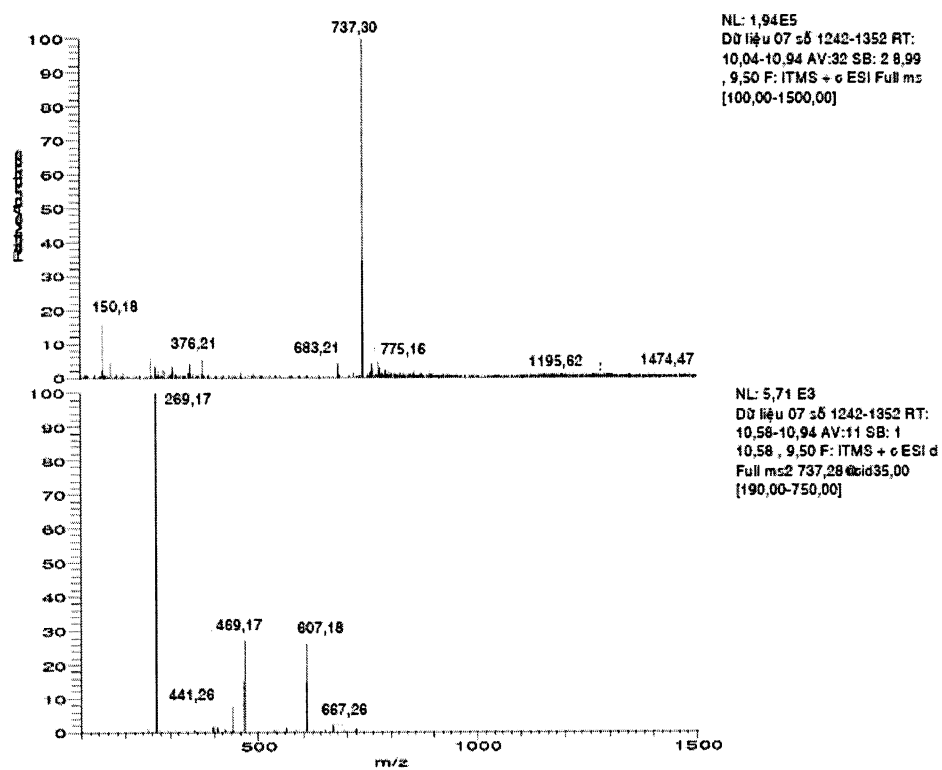
Hình 12



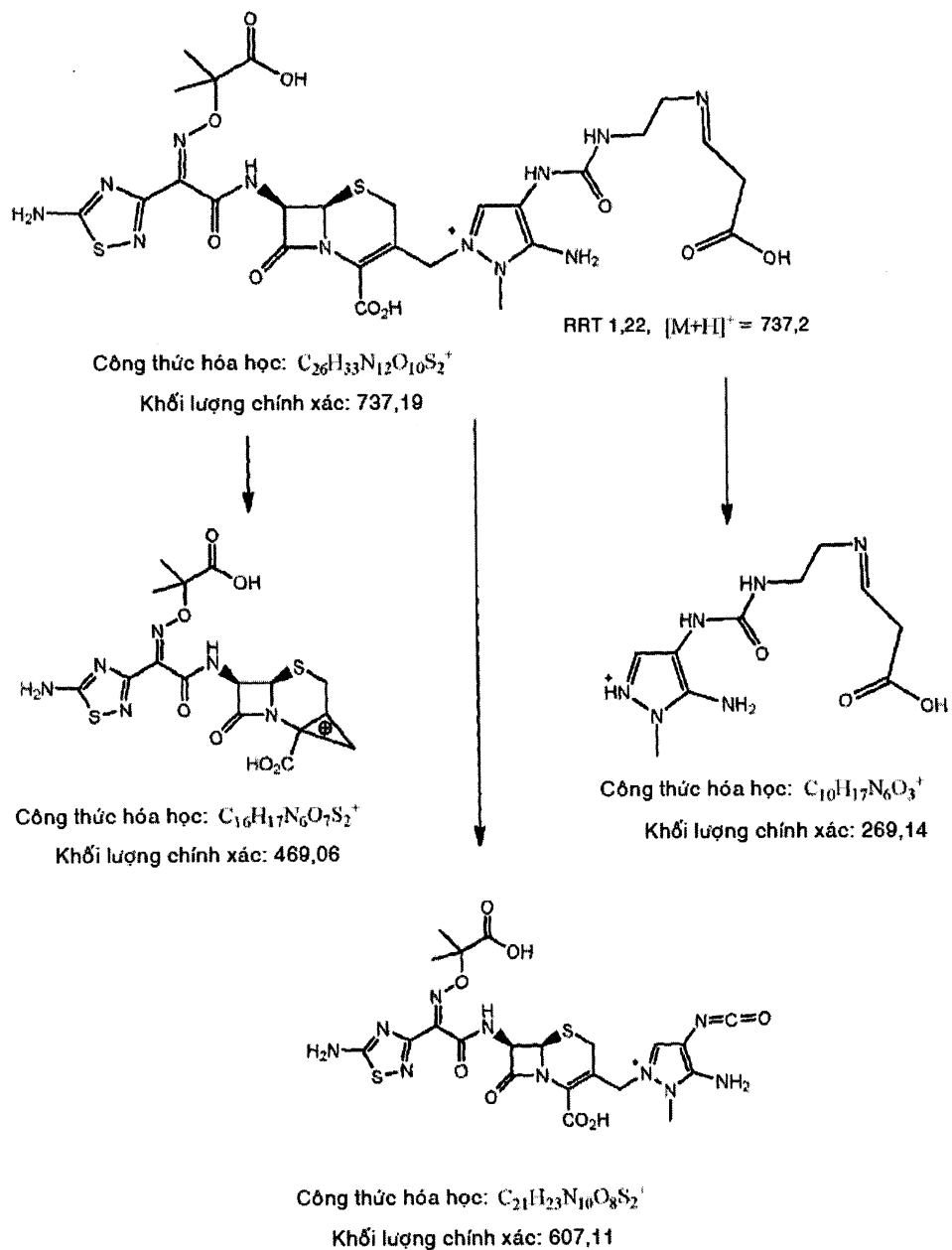
Hình 13a



Hình 13b



Hình 14



Hình 15