



(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)



1-0029990

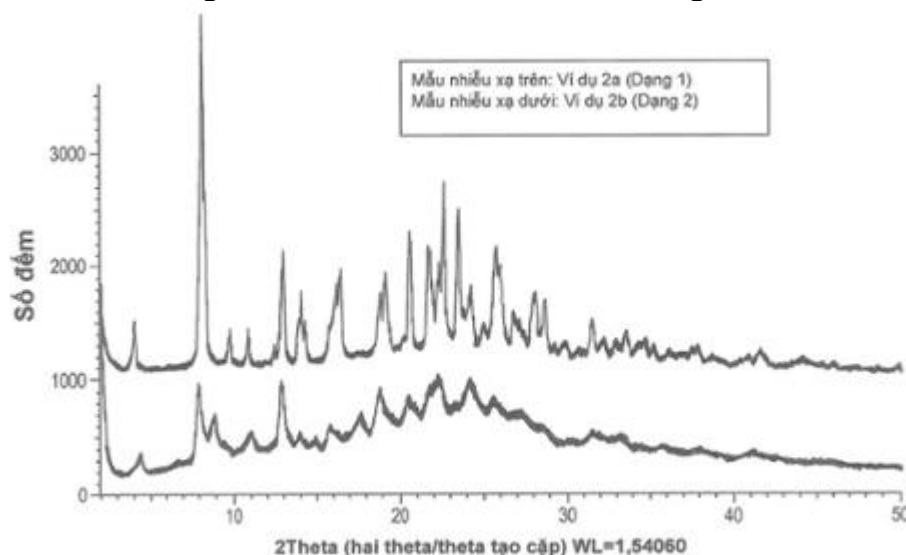
(51)^{2006.01} A01N 43/00; C07D 501/60; A61K
31/546; C07D 501/00; A61K 31/00;
A61K 31/431

(13) B

- (21) 1-2016-01102 (22) 25/09/2014
(86) PCT/US2014/057343 25/09/2014 (87) WO2015/048217 02/04/2015
(30) 61/883,530 27/09/2013 US; 14/289,224 28/05/2014 US; 14/289,251 28/05/2014 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/08/2016 341A
(73) Merck Sharp & Dohme Corp. (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
(72) HWANG, You Seok (US); DAMOUR, Nicole, Miller (US); DUONG, Lisa (US);
JURKAUSKAS, Valdas (CA); MOSHOS, Kristos, Adrian (US); MUDUR, Sanjay
(IN); OVAT, Asli (TR); TERRACCIANO, Joseph (US); WOERTINK, Jason (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CEFTOLOZANE SULFAT Ở DẠNG RẮN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dạng rắn của ceftolozane sulfat, cũng như dược phẩm chứa ceftolozane sulfat dạng 1 và/hoặc ceftolozane sulfat dạng 2. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tạo ra các dạng ceftolozane sulfat rắn mà làm tăng ổn định cho ceftolozane.



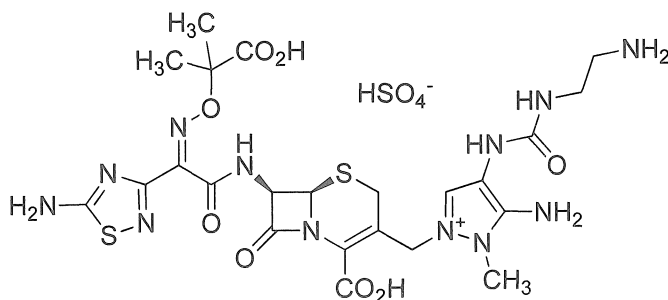
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ceftolozane dạng rắn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trạng thái tinh thể của hợp chất có thể quan trọng khi hợp chất này được dùng làm thuốc. So với chất rắn dạng vô định hình, các tính chất vật lý rắn của hợp chất tinh thể có thể thay đổi giữa dạng rắn này với dạng rắn khác, mà có thể ảnh hưởng đến sự phù hợp dùng làm thuốc của nó. Ngoài ra, các dạng rắn khác nhau của hợp chất tinh thể có thể kết hợp các loại khác nhau và/hoặc các lượng tạp chất khác nhau. Các dạng rắn khác nhau của hợp chất cũng có thể có độ ổn định hóa học khác nhau khi tiếp xúc với nhiệt và/hoặc nước trong một khoảng thời gian.

Ceftolozane là chất kháng khuẩn cephalosporin, còn được gọi là CXA-101, FR264205, hoặc có tên hóa học 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-en-2-carboxylat, và 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-pyrazolio}methyl-3-cephem-4-carboxylat. Ceftolozane sulfat là muối ceftolozane được dùng có công thức (I) có thể được bào chế để dùng trong tĩnh mạch hoặc truyền.



(I)

Patent Mỹ số 7,129,232 mô tả muối ceftolozane hydro sulfat trong số các muối khác “với muối cộng bazơ hoặc axit như muối với bazơ vô cơ, ví dụ, muối kim loại

kiềm [ví dụ, muối natri, muối kali, v.v.], muối 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 dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin, v.v.]; muối cộng axit vô cơ [ví dụ, hydroclorua, hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, phosphat, v.v.]; muối cộng axit carboxylic hữu cơ hoặc muối cộng axit sulfonic [ví dụ, format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat, xitrat, fumarat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, v.v.]; và muối với axit amin bazơ hoặc axit [ví dụ, arginin, axit aspartic, axit glutamic, v.v.].” Ngoài ra, patent Mỹ số 7,129,232 mô tả dạng tinh thể rắn của ceftolozane sulfat thu được bằng cách hòa tan ceftolozane sulfat trong dung dịch nước và etanol và bổ sung các mầm tinh thể để thu được dạng tinh thể được mô tả ở đây là Ví dụ (so sánh) 1. Quy trình tổng hợp ceftolozane cũng được mô tả trong patent Mỹ số 7,129,232.

Như được báo cáo ở đây, vẫn cần phải có các ceftolozane ở dạng rắn có độ ổn định ceftolozane được cải thiện. Ví dụ, độ tinh khiết của ceftolozane trong dung dịch nước etanol trong quá trình kết tủa theo phương pháp của patent Mỹ số 7,129,232 giảm từ khoảng 97% đến khoảng 68% trong quá trình thử nghiệm độ ổn định 6 ngày (Xem ví dụ 3), được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Do vậy, vẫn cần phải có ceftolozane ở các dạng rắn có độ ổn định ceftolozane cao hơn để sử dụng trong việc phát triển dược chất và sản phẩm thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất ceftolozane ở dạng rắn có độ ổn định ceftolozane cao hơn để sử dụng trong việc phát triển dược chất và sản phẩm thuốc.

Hợp chất ceftolozane ở các dạng rắn mới (ví dụ, ceftolozane sulfat dạng tinh thể) được bộc lộ ở đây bao gồm ceftolozane sulfat ở dạng 1 và dạng 2, cũng như dược phẩm chứa ceftolozane ở dạng rắn bao gồm ít nhất một hoặc nhiều ceftolozane sulfat dạng 1 và ceftolozane sulfat dạng 2. Dược phẩm mới còn bao gồm ceftolozane sulfat dạng rắn 1, ceftolozane sulfat dạng rắn 2 và /hoặc dạng tinh thể và dạng rắn vô định hình của ceftolozane. Cả ceftolozane dạng rắn 1 mới và ceftolozane dạng rắn 2 mới của ceftolozane sulfat đều có thể xác định được bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD), cả hai dạng đều có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) là 24,2 và

37,8. Ngoài ra, nhiễu xạ ceftolozane ở cả dạng rắn 1 và dạng rắn 2 có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , và 1329 cm^{-1} . Chế phẩm ceftolozane được ưu tiên có thể bao gồm ceftolozane ở một hoặc nhiều dạng rắn (ví dụ, dạng rắn 1 và/hoặc dạng rắn 2) được đặc trưng bởi mẫu XRPD có nhiễu xạ ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) là 24,2 và 37,8, ngoài phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , và 1329 cm^{-1} .

Ceftolozane dạng rắn 1 mới của ceftolozane sulfat có thể được xác định bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD), có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) là 12,4, 16,4, 22,6, 25,1, và 28,0. Ngoài ra, ceftolozane ở dạng rắn 1 có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} , và 2976 cm^{-1} .

Ceftolozane dạng rắn 2 mới của ceftolozane sulfat có thể được xác định bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD), có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) là 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7. Ngoài ra, ceftolozane ở dạng rắn 1 có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , và 2953 cm^{-1} .

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng muối ceftolozane ở các dạng rắn mới (ví dụ, dạng 1 và dạng 2 của ceftolozane sulfat) cũng có thể thu được bằng cách duy trì muối ceftolozane dạng rắn trong các điều kiện vật lý để chuyển hóa muối ceftolozane ở dạng rắn thứ nhất thành muối ceftolozane ở dạng rắn thứ hai. Ví dụ, việc thực hiện đường đẳng nhiệt hấp thụ nước (ví dụ, Fig. 5) của ceftolozane sulfat ở Dạng 1 đã cho thấy sự biến đổi thuận nghịch giữa ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 và dạng rắn 2 như là hàm của độ ẩm tương đối. Dạng rắn của ceftolozane có thể được thay đổi bằng cách duy trì ceftolozane ở các điều kiện có độ ẩm tương đối nhất định (ví dụ, như được mô tả trong đường đẳng nhiệt hấp thụ nước đối với ceftolozane sulfat trong Fig. 5). Ceftolozane ở dạng rắn 2 có thể được chuyển hóa thành ceftolozane ở dạng 1 bằng cách duy trì mẫu ở độ ẩm tương đối (RH) có tác dụng để chuyển hóa ceftolozane ở dạng 2 thành ceftolozane ở dạng 1 ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, RH là khoảng 50% hoặc cao hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C , tốt hơn là ít nhất khoảng 70% RH ở nhiệt độ khoảng 25°C). Ngay khi được tạo thành theo cách này, ceftolozane ở dạng rắn 1 có thể được chuyển hóa thành ceftolozane sulfat ở dạng 2 bằng cách làm

giảm RH (ví dụ, RH là khoảng 20-40%). Cefotolozane sulfat ở dạng 2 có thể được chuyển hóa thành hỗn hợp của cefotolozane sulfat ở dạng vô định hình và dạng 2 bằng cách làm giảm RH đến thấp hơn khoảng 20%.

Cefotolozane dạng rắn (dạng 1 và dạng 2) có thể thu được từ dung dịch chứa isopropanol, hoặc bằng cách duy trì cefotolozane dạng rắn trong các điều kiện có tác dụng để chuyển hóa hợp chất dạng rắn thứ nhất thành hợp chất dạng rắn thứ hai (ví dụ, bằng cách duy trì cefotolozane sulfat ở dạng 1 trong các điều kiện vật lý có tác dụng tạo ra cefotolozane sulfat ở dạng 2, hoặc chuyển hóa dạng 2 trong các điều kiện vật lý có tác dụng tạo ra cefotolozane sulfat có dạng 1). Phương pháp sản xuất cải tiến có thể bao gồm bước (a) kết hợp cefotolozane sulfat với lượng dư mol của axit sulfuric (ví dụ, khoảng 2,5 đương lượng mol của axit sulfuric với cefotolozane) và isopropanol (ví dụ, khoảng 20-40 thể tích của isopropanol so với lượng cefotolozane hoạt tính) trong các điều kiện có tác dụng tạo ra cefotolozane dạng rắn (ví dụ, cefotolozane sulfat dạng 1), và (b) phân tách cefotolozane dạng rắn (ví dụ, bằng cách lọc cefotolozane dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa isopropanol).

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các phương pháp mới sản xuất cefotolozane sulfat dạng rắn mà tạo ra cefotolozane có độ ổn định được cải thiện trong quá trình sản xuất so với các phương pháp sản xuất cefotolozane dạng rắn được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,129,232 (xem ví dụ so sánh 1 ở đây). Các phương pháp sản xuất cải tiến này một phần dựa vào phát hiện là các dạng rắn của cefotolozane sulfat thu được bằng các quy trình nhất định bao gồm việc sử dụng isopropanol (ví dụ, như được mô tả trong Ví dụ 2a) với cefotolozane tạo ra cefotolozane có độ ổn định cải thiện trong pha lỏng trong quá trình sản xuất (so với các phương pháp sản xuất được mô tả trong patent Mỹ số 7,129,232), như được xác định bằng độ tinh khiết cefotolozane là khoảng 82% sau thử nghiệm độ ổn định cefotolozane 6 ngày theo Ví dụ 3 (so với khoảng 68% từ cefotolozane dạng rắn được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,129,232). Cefotolozane dạng rắn mới, bao gồm cefotolozane sulfat dạng rắn 1 và cefotolozane dạng rắn 2, có thể thu được từ dung dịch nước với rượu isopropylic, ngay cả khi không có mặt etanol. Ngược lại, patent Mỹ số 7,129,232 mô tả cefotolozane dạng rắn thu được từ dung dịch nước mà không có rượu isopropylic.

Các phương pháp sản xuất này là hữu ích để sản xuất các chế phẩm kháng sinh chứa ceftolozane ở một hoặc nhiều dạng rắn thích hợp để điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Ví dụ, dược phẩm chứa ceftolozane để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể thu được từ ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 và/hoặc dạng rắn 2 theo quy trình bao gồm các bước: (a) tạo thành dung dịch ceftolozane chứa ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 và/hoặc dạng rắn 2, và (b) làm đông khô dung dịch ceftolozane để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô. Chế phẩm ceftolozane đông khô có thể được kết hợp với tazobactam (hoặc muối dược dụng của nó) để thu được dược phẩm CXA-201 thích hợp để dùng trong tĩnh mạch khi hoàn nguyên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả hai mẫu nhiễu xạ bột tia X của ceftolozane sulfat ở các dạng rắn. Mẫu ở trên tương ứng với sản phẩm của Ví dụ 2a. Mẫu ở dưới tương ứng với sản phẩm của Ví dụ 2b.

Fig. 2 mô tả hai phổ Raman của ceftolozane sulfat ở các dạng rắn. Mẫu ở trên tương ứng với sản phẩm của Ví dụ 2a. Mẫu ở dưới tương ứng với sản phẩm của Ví dụ 2b.

Fig. 3 là đường cong phân tích nhiệt trọng (TGA) đối với ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi ở đây là dạng 2.

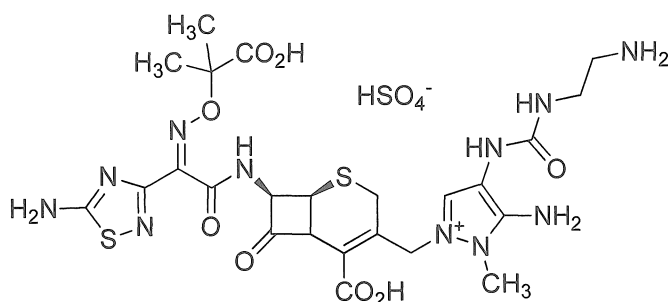
Fig. 4 là biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi ở đây là dạng 2.

Fig. 5 là đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp độ ẩm đối với ceftolozane sulfat dạng rắn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ceftolozane có thể được điều chế dưới dạng muối dược dụng ở một hoặc nhiều dạng rắn. Ceftolozane còn được gọi là CXA-101; số đăng ký CAS 689293-68-3; (6R,7R)-3-[(5-amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1H-pyrazol-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-en-2-carboxylat, và 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-

pyrazolio}metyl-3-cephem-4-carboxylat; axit 5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, 3-[[4-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]amino]-2,3-dihydro-3-imino-2-methyl-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-metyloxy) imino]axetyl]amino]-8-oxo-, (6R,7R)-; và (6R,7R)-3-[(5-amino-4-[[[(2-aminoethyl)carbonyl] amino}-1-metyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)metyl]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-metyloxy)imino]axetyl]amino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat. Cefotolozane sulfat là một ví dụ về muối được dùng của cefotolozane. Cấu trúc của cefotolozane sulfat được thể hiện dưới đây.



Cefotolozane sulfat

Cefotolozane sulfat còn được gọi là: số đăng ký CAS 936111-69-2; 1H-Pyrazoli, 5-amino-4-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]amino]-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-metyloxy)imino]axetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl)metyl]-1-metyl-, sulfat (1:1); và 5-amino-4-[[[(2-aminoethyl)carbonyl]amino]-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-metyloxy)imino]axetyl]amino)-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazoli monosulfat.

Cefotolozane sulfat có thể xuất hiện ở dạng rắn vô định hình hoặc ở dạng tinh thể rắn hoặc trong hỗn hợp của các dạng rắn. Các tinh thể rắn của cefotolozane có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng rắn duy nhất, mà có thể còn bao gồm một hoặc nhiều đương lượng nước hoặc dung môi (tức là, lần lượt là các hydrat hoặc các solvat).

Như được bộc lộ ở đây, cefotolozane sulfat dạng tinh thể được kết tủa hoặc được kết tinh từ isopropanol/nước có độ ổn định tốt hơn một cách đáng kể trong dung dịch chứa isopropanol so với độ ổn định trong dung dịch chứa etanol, như được sử dụng để điều chế cefotolozane sulfat dạng tinh thể được kết tủa từ etanol/nước, như được mô tả

trước đây trong patent Mỹ số 7,129,232 (xem ví dụ 3). Ngoài ra, các dạng tinh thể được kết tủa hoặc được kết tinh từ isopropanol/nước có các đỉnh XRPD đặc trưng khác biệt (xem các ví dụ 1 và 2, và các bảng 4 và 6) mà không được quan sát thấy ở các dạng tinh thể được mô tả trước đây của ceftolozane được mô tả trong patent Mỹ số 7,129,232. Do vậy, được đề xuất ở đây là các dạng rắn của ceftolozane sulfat tinh thể mới, được phẩm chứa chúng, và phương pháp điều chế ceftolozane sulfat dạng tinh thể các dạng rắn này và phương pháp sử dụng chúng.

Hợp chất ceftolozane dạng rắn mới có thể thu được từ các dung dịch nước chứa ceftolozane và rượu isopropylic (ở đây, còn được gọi là IPA, hoặc isopropanol). Như được mô tả trong Ví dụ 2a, ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 có thể thu được bằng cách tạo thành dung dịch ceftolozane chứa muối ceftolozane, axit mạnh và IPA và duy trì dung dịch này trong các điều kiện có tác dụng để tạo thành bánh ướt ceftolozane chứa dạng 1 của muối ceftolozane. Tốt hơn là, dung dịch ceftolozane là dung dịch nước chứa ceftolozane và axit mạnh (ví dụ, axit sulfuric) với lượng tạo ra ít nhất 1 đương lượng mol của axit mạnh so với số lượng mol của ceftolozane trong dung dịch. Trong một số ví dụ, dạng 1 của ceftolozane thu được từ dung dịch ceftolozane mà được lọc tinh chế và nhiệt độ được điều chỉnh và được duy trì trong toàn bộ quá trình tạo thành và phân tách muối. Dung dịch nước axit sulfuric (H_2SO_4) có thể được nạp vào mẻ này. Tùy ý là, quá trình này có thể được tiếp tục bằng cách tạo mầm với tinh thể ceftolozane sulfat. Mẻ này được lão hóa, tiếp theo là bổ sung IPA trong một khoảng thời gian. Sau khi bổ sung IPA, mẻ này được khuấy trong một khoảng thời gian nữa, và sau đó được lọc. Bánh lọc ướt của ceftolozane sulfat được rửa bằng dung dịch của IPA và nước.

Dung dịch ceftolozane tốt hơn là được duy trì ở nhiệt độ hữu hiệu để tạo ra độ tinh khiết mong muốn và tạo ra ceftolozane ở dạng rắn 1, như nhiệt độ nằm trong khoảng từ 8 đến 12°C. Ngoài nhiệt độ (ví dụ, 8-12°C, tốt hơn là khoảng 10°C), và lượng axit mạnh (ví dụ, axit sulfuric với lượng tạo ra 1-3 mol đương lượng, và tốt hơn là 2,45-2,55 mol đương lượng, so với lượng mol của ceftolozane), nồng độ của ceftolozane trước khi tạo thành muối (ví dụ, 75-85 g/L), lượng tinh thể mầm (ví dụ, 0,1-1% khối lượng) và thời gian lão hóa sau khi tạo mầm (ví dụ, 2-4 giờ) cũng là các tham số mà có thể được điều chỉnh để thu được ceftolozane ở dạng rắn 1. Quy trình

được đặc biệt ưu tiên để sản xuất ceftolozane sulfat dạng rắn 1 bao gồm việc duy trì dung dịch nước chứa ceftolozane sulfat, rượu isopropylic và axit sulfuric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 8 đến 12°C. Bảng 1 đưa ra khoảng giá trị minh họa cho các tham số quy trình khác nhau để sản xuất các dạng rắn của ceftolozane sulfat, cùng với các khoảng được ưu tiên và các giá trị đích (được ưu tiên nhất) đối với mỗi tham số quy trình.

Bảng 1: Các tham số quy trình để tạo thành và phân tách các dạng rắn của ceftolozane sulfat

Tham số quy trình	Khoảng minh họa	Khoảng được ưu tiên	Giá trị đích
Nồng độ ceftolozane sau khi bước lọc nano cuối cùng (g/L)	72 đến 100	75 đến 85	80
Axit sulfuric (đương lượng)	1,50 đến 2,95	2,45 đến 2,55	2,5
Lượng mầm tinh thể (% khối lượng)	0,03 đến 4,0	0,1 đến 1,0	0,3
Thời gian lão hóa, sau khi tạo mầm (giờ)	1 đến 5	2 đến 4	3
Lượng IPA (thể tích)	20 đến 40	29 đến 31	30
Thời gian bổ sung IPA (giờ)	0,5 đến 8	6 đến 7	6,5
Thời gian lão hóa, sau khi bổ sung IPA (giờ)	0 đến 8	1 đến 6	2
Nhiệt độ (°C)	5 đến 15	8 đến 12	10
IPA/dung dịch rửa nước theo tỷ lệ 4:1 (thể tích/thể tích)	≥ 2	≥ 2	4

Các dạng rắn của ceftolozane có thể thu được bằng các phương pháp bao gồm bước kết hợp ceftolozane sulfat và dung môi, sao cho dung dịch chứa ceftolozane sulfat được tạo thành, và sao cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa từ dung dịch này. Các dạng rắn của ceftolozane sulfat dạng tinh thể có thể thu được từ các phương pháp mà bao gồm các bước: (1) kết hợp ceftolozane sulfat và dung môi, sao cho dung dịch chứa ceftolozane sulfat được tạo thành; và (2) kết hợp chất kháng dung môi với dung dịch này, trong đó chất kháng dung môi này có thể trộn lẫn với dung môi và

trong đó ceftolozane sulfat không tan một phần hoặc hoàn toàn trong chất kháng dung môi, sao cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch.

Chế phẩm ceftolozane sulfat có thể thu được theo quy trình bao gồm các bước: (a) tạo thành dung dịch chứa nước, 72-100 g/L ceftolozane hoạt tính và 1,5 – 2,95 đương lượng mol của axit sulfuric đối với ceftolozane; (b) kết hợp dung dịch từ bước (a) với 20-40 thể tích của rượu isopropylic được bổ sung vào dung dịch này trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 8 giờ để thu được ceftolozane sulfat rắn; và (c) phân tách ceftolozane sulfat rắn ra khỏi dung dịch. Nhiệt độ của dung dịch này có thể nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C, tốt hơn là từ 8 đến 12°C (ví dụ 10°C). Tùy ý là, quy trình này còn có thể bao gồm bước bổ sung mầm tinh thể ceftolozane sulfat, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,03 đến 4,0% khối lượng và để mầm tinh thể lão hóa trong dung dịch trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ. Tùy ý là, quy trình này có thể bao gồm bước để dung dịch lão hóa trong khoảng thời gian đến khoảng 8 giờ sau khi bổ sung rượu isopropylic.

Theo khía cạnh khác, các phương pháp sản xuất ceftolozane sulfat dạng tinh thể có thể bao gồm các bước: (1) kết hợp bazơ tự do ceftolozane (tức là, dạng không phải muối của ceftolozane có điện tích hình thức thực bằng không) và dung môi, sao cho dung dịch chứa bazơ tự do ceftolozane được tạo thành; (2) kết hợp axit với dung dịch chứa bazơ tự do ceftolozane (ví dụ, với lượng tạo ra đương lượng mol hoặc lượng dư của axit đối với bazơ tự do ceftolozane, và/hoặc một lượng hữu hiệu để điều chỉnh độ pH của dung dịch ceftolozane đến khoảng từ 1,5 đến 2,0); và (3) để ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch. Ngoài ra, phương pháp này có thể bao gồm bước bổ sung chất kháng dung môi (tốt hơn là rượu isopropylic) với lượng hữu hiệu để tạo ra tốc độ hoặc mức độ kết tủa và/hoặc sự kết tinh mong muốn của ceftolozane trong dung dịch. Do vậy, bước (3) có thể còn bao gồm bước kết hợp chất kháng dung môi với dung dịch, trong đó chất kháng dung môi này có thể trộn lẫn với dung môi và trong đó ceftolozane sulfat không tan một phần hoặc hoàn toàn trong chất kháng dung môi sao cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch. Theo một số phương án, nhiệt độ của dung dịch này được điều chỉnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C. Theo các phương án khác, bước (3) bao gồm bước tạo mầm tinh thể dung dịch này với một hoặc nhiều tinh thể của ceftolozane sulfat. Theo một số phương án, thể tích của chất kháng dung môi mà được bổ sung vào

dung dịch này là 20-40 thể tích so với ceftolozane. Theo một số phương án, nhiệt độ của dung dịch được tạo thành trong bước (1) được điều chỉnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C trước khi tiến hành bước (2). Theo một phương án, phương pháp sản xuất ceftolozane sulfat dạng tinh thể có thể còn bao gồm bước: (4) làm khô ceftolozane sulfat dạng tinh thể đã kết tủa hoặc kết tinh. Bước làm khô có thể bao gồm các kỹ thuật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm khô bằng không khí, phơi trong chân không, phơi trong dòng khí tự nhiên (ví dụ, nitơ) và gia nhiệt.

Theo một phương án thay thế, axit (ví dụ, axit sulfuric) đầu tiên có thể được kết hợp với dung môi, và hỗn hợp tạo ra sau đó có thể được kết hợp với ceftolozane. Theo cách khác, ceftolozane và axit (ví dụ, axit sulfuric) đầu tiên có thể được kết hợp, và hỗn hợp tạo ra sau đó có thể được kết hợp với dung môi. Theo một phương án, bổ sung chất kháng dung môi vào dung dịch chứa ceftolozane sulfat hoặc bazơ tự do. Theo phương án khác nữa, bổ sung dung dịch chứa ceftolozane sulfat hoặc bazơ tự do vào chất kháng dung môi. Theo các phương án nhất định, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước và axit sulfuric. Theo các phương án nhất định, chất kháng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu, ete, este, keton, nitril, amit, nitroalkan, nitroaren, các dung môi thơm được thế hoặc không được thế, các dung môi béo được thế hoặc không được thế và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, chất kháng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, axetonitril, 1-butanol, xyclohexan, diclometan, diisopropyl ete, dimetylformamit, dimetylsulfoxit, 1,4-dioxan, etanol, etyl axetat, heptan, metanol, isopropyl axetat, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, N-metyl-2-pyrrolidinon, nitrometan, isopropanol, tert-butylmetyl ete, tetrahydrofuran, toluen và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là nước. Theo một phương án được ưu tiên khác, chất kháng dung môi là isopropanol.

Cũng được đề xuất ở đây là phương pháp sản xuất ceftolozane sulfat dạng tinh thể, bao gồm một hoặc nhiều bước được chọn từ nhóm bao gồm: (1) kết hợp bazơ tự do ceftolozane, axit sulfuric và nước, sao cho dung dịch nước chứa ceftolozane sulfat được tạo thành; và (2) kết hợp isopropanol với dung dịch nước, sao cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch. Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là phương pháp sản xuất ceftolozane sulfat dạng tinh thể, bao gồm: (1) kết hợp bazơ tự do ceftolozane, axit sulfuric, và hỗn hợp dung môi/chất kháng dung

môi, sao cho dung dịch chứa ceftolozane sulfat được tạo thành; và (2) kết hợp chất kháng dung môi với dung dịch này, trong đó chất kháng dung môi này có thể trộn lẫn với dung môi và trong đó ceftolozane sulfat không tan một phần hoặc hoàn toàn trong chất kháng dung môi sao cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch. Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là phương pháp sản xuất ceftolozane sulfat dạng tinh thể bao gồm các bước: a) hòa tan ceftolozane sulfat trong nước để thu được dung dịch chứa ceftolozane sulfat thứ nhất; b) kết hợp dung dịch chứa ceftolozane sulfat thứ nhất này với isopropanol để tạo ra dung dịch chứa ceftolozane sulfat thứ hai; c) kết tinh ceftolozane sulfat ra khỏi dung dịch thứ hai để thu được ceftolozane sulfat dạng tinh thể. Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là ceftolozane sulfat dạng tinh thể được tạo ra theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trên. Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là ceftolozane sulfat dạng tinh thể có thể thu được theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trên. Các quy trình và các phương pháp được mô tả ở đây có thể còn bao gồm thêm bước bổ sung một hoặc nhiều mầm tinh thể của ceftolozane sulfat dạng tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kết tủa” dùng để chỉ sự tạo thành chất rắn từ dung dịch chứa cùng chất này. Chất kết tủa ra khỏi dung dịch có thể là dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể. Sự kết tủa có thể xảy ra trong các điều kiện khác nhau đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, bao gồm kỹ thuật xử lý dung dịch chứa chất tan (ví dụ, chất tan A trong dung môi B) với chất kháng dung môi (tức là, dung môi mà có thể trộn lẫn với dung môi B, nhưng không hòa tan chất tan A). Các ví dụ không giới hạn về cặp dung môi/chất kháng dung môi bao gồm nước/isopropanol.

Các dạng rắn của ceftolozane có thể được nhận biết bằng các kỹ thuật phân tích khác nhau, như nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các dạng rắn của ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 và ceftolozane dạng rắn 2 mới của ceftolozane sulfat đều có thể được xác định bằng XRPD đều có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng chung ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) là 24,2 và 37,8. Ngoài ra, ceftolozane ở cả dạng rắn 1 và dạng rắn 2 đều có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau đây ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , và 1329 cm^{-1} . Chế phẩm ceftolozane được ưu tiên có thể bao gồm ceftolozane ở một hoặc nhiều dạng rắn (ví dụ, dạng rắn 1 và/hoặc dạng rắn 2) được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 24,2 và 37,8,

ngoài phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau đây ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , và 1329 cm^{-1} . Ngoài ra, chế phẩm chứa ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1 và/hoặc dạng rắn 2 có thể được nhận biết bằng các mẫu XRPD với các nhiễu xạ ở các giá trị 2-theta ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) được chỉ ra lần lượt trong Bảng 4 (đối với dạng 1) và/hoặc Bảng 6 (đối với dạng 2).

Ceftolozane dạng rắn 1 mới của ceftolozane sulfat có thể được xác định bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD), có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) bằng 12,4, 16,4, 22,6, 25,1, và 28,0. Ngoài ra, ceftolozane ở dạng rắn 1 có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau đây ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} , và 2976 cm^{-1} . Theo một phương án, được đề xuất ở đây là ceftolozane sulfat tinh thể dạng 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh chủ yếu ở các góc giống như phổ phía trên trong Fig. 1. Theo phương án khác, ceftolozane sulfat tinh thể dạng 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có một hoặc nhiều đỉnh chủ yếu ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) như Bảng 4.

Ceftolozane dạng rắn 2 mới của ceftolozane sulfat có thể được xác định bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD), có một hoặc nhiều nhiễu xạ đặc trưng ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7. Ngoài ra, ceftolozane ở dạng rắn 1 có thể tạo ra phổ Raman có một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau đây ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , và 2953 cm^{-1} . Theo một phương án, ceftolozane sulfat tinh thể dạng 2 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng chủ yếu ở các góc giống như phổ bên dưới trong Fig. 1. Theo phương án khác nữa, ceftolozane sulfat tinh thể dạng 2 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có một hoặc nhiều đỉnh chủ yếu ở các góc ($2 \text{ theta} \pm 0,2$) giống như Bảng 6.

Các dạng tinh thể của ceftolozane sulfat cũng có thể được đặc trưng bởi hàm lượng nước của chúng. Theo một phương án, ceftolozane sulfat dạng tinh thể chứa nước với lượng 11-27%, 12-26%, 13-25%, 14-24%, 15-23%, 16-22%, hoặc 17-21% theo khối lượng. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat dạng tinh thể chứa nước với lượng 18-20% theo khối lượng. Theo phương án khác nữa, ceftolozane sulfat dạng tinh thể chứa khoảng 26,3% khối lượng là nước. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat dạng tinh thể là ceftolozane sulfat decahydrat.

Các dạng tinh thể của ceftolozane sulfat cũng có thể được xác định theo hàm lượng nước của chúng. Theo một phương án, ceftolozane sulfat dạng tinh thể chứa nước với lượng 4-10%, 5-9%, hoặc 6-8% theo khối lượng. Dạng 1 của ceftolozane sulfat có thể bao gồm nước với lượng khoảng 18-20%. Dạng 2 của ceftolozane sulfat có thể bao gồm nước với lượng ít hơn khoảng 11%, và tốt hơn là khoảng 5-11%, và tốt nhất là khoảng 7-8%.

Theo phương án khác nữa, ceftolozane sulfat dạng tinh thể chứa nước với lượng khoảng 7% theo khối lượng. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat dạng tinh thể là ceftolozane sulfat trihydrat.

Theo một số phương án, ceftolozane sulfat dạng tinh thể có thể được đặc trưng bởi quang phổ Raman. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat tinh thể ở dạng 1 có phổ Raman gần như phù hợp với phổ phía trên được thể hiện trong Fig.2. Theo phương án cụ thể khác, ceftolozane sulfat tinh thể ở dạng 1 có phổ Raman có một hoặc nhiều đỉnh chủ yếu ở các vị trí giống như ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) được thể hiện trong Bảng 5. Ceftolozane dạng rắn 1 có thể tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman chứa một hoặc nhiều trong số các đỉnh nhất định không quan sát thấy ở dạng 1, ở khoảng ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} , và 2976 cm^{-1} .

Theo các phương án khác, ceftolozane sulfat tinh thể ở dạng 2 có phổ Raman gần như phù hợp với phổ bên dưới được thể hiện trong Fig. 2. Theo phương án cụ thể khác, ceftolozane sulfat tinh thể ở dạng 2 có phổ Raman có một hoặc nhiều đỉnh chủ yếu ở các vị trí giống như ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) được thể hiện trong Bảng 7. Ceftolozane dạng rắn 2 có thể tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman chứa một hoặc nhiều đỉnh ở khoảng ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , và 2953 cm^{-1} .

Ceftolozane ở dạng rắn 1 và dạng rắn 2 đều được đặc trưng bởi các đỉnh dịch chuyển Raman mạnh ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , và 1329 cm^{-1} . Ngoài ra, ceftolozane dạng rắn 1 và dạng rắn 2 có thể tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman chứa một hoặc nhiều trong số các đỉnh sau đây như được chỉ ra trong cả Bảng 5 và Bảng 7 ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$).

Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là chế phẩm chứa các dạng rắn vô định hình và tinh thể của ceftolozane sulfat. Theo một phương án, chế phẩm này chứa ceftolozane sulfat dạng tinh thể và ceftolozane sulfat dạng vô định hình, trong đó

ceftolozane sulfat dạng vô định hình có mặt với lượng được chọn từ các khoảng sau: 90-99%, 80-89%, 70-79%, 60-69%, 50-59%, 40-49%, 30-39%, 20-29%, 10-19%, 1-9% và 0-0,99%.

Theo một số phương án, ceftolozane sulfat dạng tinh thể là hydrat. Theo một phương án, ceftolozane sulfat dạng tinh thể là ceftolozane sulfat decahydrat. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat dạng tinh thể bao gồm 5-amino-4-{[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino}-2-{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methyletoxy)imino]axetyl}amino)-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl)methyl}-1-methyl-1H-pyrazoli monosulfat và nước theo tỷ lệ mol là 1:10.

Theo phương án khác nữa, ceftolozane sulfat dạng tinh thể là ceftolozane sulfat trihydrat. Theo một phương án cụ thể, ceftolozane sulfat bao gồm 5-amino-4-{[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino}-2-{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methyletoxy)imino]axetyl}amino)-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-yl)methyl}-1-methyl-1H-pyrazoli monosulfat và nước theo tỷ lệ mol là 1:3.

So sánh với các dạng tinh thể trước đây của ceftolozane sulfat, một số dạng tinh thể mới của ceftolozane sulfat có các tính chất có lợi. Ví dụ, các dạng tinh thể này được phát hiện ra là ổn định hơn về mặt hóa học, mà có thể có lợi để bào chế các dược phẩm khác nhau.

Dược phẩm có thể chứa, và/hoặc thu được từ, ceftolozane sulfat dạng rắn được gọi là ceftolozane sulfat dạng 2 mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9 và 17,7. Ceftolozane sulfat có thể tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} và 2953 cm^{-1} .

Dược phẩm có thể chứa hoặc thu được từ dạng rắn của ceftolozane khác biệt ở một hoặc nhiều trong số: (a) ceftolozane sulfat dạng rắn tạo ra mẫu XRPD chứa thêm các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$): 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7; (b) ceftolozane sulfat dạng rắn theo điểm 1 mà tạo ra mẫu XRPD chứa thêm một hoặc nhiều nhiễu xạ bổ sung ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) được liệt kê trong Bảng 6; (c) ceftolozane sulfat dạng rắn mà tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ở khoảng ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802

cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , và 2953 cm^{-1} ; (d) ceftolozane sulfat dạng rắn theo điểm 1 mà tạo ra một hoặc nhiều đỉnh dịch chuyển Raman khác ở các giá trị được liệt kê trong Bảng 7; và sự kết hợp bất kỳ của một hoặc nhiều đặc điểm (a) – (d).

Dược phẩm có thể chứa hoặc thu được từ chế phẩm ceftolozane đông khô thu được theo quy trình bao gồm các bước: (a) kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi ở đây là ceftolozane sulfat ở dạng rắn 2, với nước, natri clorua và L-arginin để tạo thành dung dịch nước; và (b) làm đông khô dung dịch nước để tạo thành chế phẩm đông khô chứa ceftolozane sulfat. Dược phẩm thu được theo phương pháp này có thể bao gồm bước thực hiện chu trình đông khô được đặc trưng bởi một hoặc nhiều trong số các đặc điểm: (a) nồng độ dung dịch gộp không quá 150 mg bazơ tự do ceftolozane/g, (b) độ sâu nạp không quá 3 cm , (c) làm đông lạnh đến ít nhất là -40°C trong chu trình đông khô, (d) làm khô đến nhiệt độ không quá 40°C , và (e) làm khô một bước hoặc nhiều bước và đặt áp suất khoảng trong quá trình bắt đầu làm khô sơ bộ ở áp suất không quá $400 \mu\text{bar}$.

Chế phẩm ceftolozane sulfat có thể thu được theo quy trình bao gồm các bước: (a) tạo thành dung dịch chứa nước, $72\text{-}100 \text{ g/L}$ ceftolozane hoạt tính và $1,5 - 2,95$ đương lượng mol của axit sulfuric đối với ceftolozane; (b) kết hợp dung dịch từ bước (a) với $20\text{-}40$ thể tích của rượu isopropylic được bổ sung vào dung dịch này trong khoảng thời gian từ $0,5$ đến 8 giờ để thu được ceftolozane sulfat rắn; và (c) phân tách chế phẩm ceftolozane sulfat rắn ra khỏi dung dịch.

Dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam có thể thu được bằng cách trộn chế phẩm thứ nhất chứa lượng hữu hiệu điều trị của ceftolozane với chế phẩm thứ hai chứa lượng hữu hiệu điều trị của tazobactam để tạo thành dược phẩm pha trộn. Dược phẩm này có thể chứa ceftolozane hoặc muối hữu hiệu điều trị của nó và tazobactam hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó với lượng tạo ra khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính đối với mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính. Thuốc kháng sinh này tốt hơn là chứa ceftolozane và tazobactam theo tỷ lệ khối lượng ceftolozane hoạt tính so với tazobactam hoạt tính (“CXA-201”) là $2:1$, mà thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, bao gồm hoạt tính kháng sinh chống các bệnh nhiễm trùng gây ra bởi nhiều mầm bệnh Gram-âm như *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Cụ thể là, CXA-201 là dược phẩm hữu ích để sử dụng trong tĩnh mạch để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng có biến

chứng và/hoặc các bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, và đang được đánh giá để điều trị bệnh viêm phổi.

Phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng được chọn từ nhóm bao gồm: nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (cUTI), hoặc bệnh viêm phổi do vi khuẩn mắc phải ở bệnh viện/có liên quan đến máy thở (HABP/VABP) cũng được đề xuất ở đây. Các phương pháp này có thể bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân được phẩm dùng để tiêm chứa ceftolozane trong chế phẩm tiêm được bào chế từ chế phẩm đông khô thu được theo quy trình bao gồm các bước: (a) kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7 với nước để tạo thành dung dịch nước; và (b) làm đông khô dung dịch nước này để tạo thành chế phẩm ceftolozane đông khô chứa ceftolozane sulfat.

Dược phẩm có thể thu được bằng cách kết hợp tazobactam (hoặc muối được dụng của nó) ở một hoặc nhiều dạng rắn với chế phẩm ceftolozane chứa ceftolozane trong một hoặc nhiều muối và/hoặc ở các dạng rắn. Ceftolozane trong dược phẩm có thể là ceftolozane sulfat ở một hoặc nhiều dạng rắn được bộc lộ ở đây, bao gồm dạng vô định hình, dạng 1, dạng 2 và/hoặc sự kết hợp của chúng. Ceftolozane trong dược phẩm có thể thu được theo quy trình bao gồm việc làm đông khô dung dịch chứa ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1, dạng rắn 2 và/hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ, ceftolozane trong dược phẩm có thể được điều chế khi không có tazobactam bằng cách tạo thành dung dịch nước chứa ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1, dạng rắn 2 và/hoặc sự kết hợp của chúng và các thành phần khác bao gồm các tá dược, các chất làm ổn định, các chất phụ gia điều chỉnh độ pH (ví dụ, các dung dịch đệm) và các chất tương tự. Các ví dụ không giới hạn về các chất phụ gia này bao gồm natri clorua, axit xitric và L-arginin. Ví dụ, việc sử dụng natri clorua làm ổn định hơn; L-arginin được dùng để điều chỉnh dung dịch nước đến độ pH=5 – 7 (ví dụ, đến độ pH=6-7) và để làm tăng độ tan của ceftolozane; và axit xitric được dùng để ngăn ngừa sự mất màu của sản phẩm, do khả năng tạo chelat của nó với các ion kim loại. Theo một phương án, độ pH của dung dịch nước thứ nhất là phù hợp để tạo ra sản phẩm tiêm được (ví dụ, độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7, bao gồm 6 đến 7). Tốt hơn là, dung dịch nước thứ nhất chứa khoảng 125 mg – 500 mg tác nhân làm ổn định ceftolozane (như natri clorua) cho mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính. Ceftolozane có thể được chứa ở dạng lượng

ceftolozane sulfat có công thức (I) chứa ít nhất khoảng 1000 mg ceftolozane hoạt tính. Sau đó, dung dịch nước chứa ceftolozane (ví dụ, ceftolozane sulfat ở dạng 2, và/hoặc các dạng rắn khác được bộc lộ ở đây) được làm đông khô để tạo thành chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất, chế phẩm này được kết hợp với tazobactam, ví dụ, tazobactam đông khô (ví dụ, tazobactam natri đông khô) hoặc tazobactam dạng tinh thể.

Dược phẩm có thể thu được bằng cách kết hợp chế phẩm ceftolozane với chế phẩm tazobactam (thứ hai) (ví dụ, tốt hơn là, nhưng không cần thiết, được điều chế khi không có mặt ceftolozane) bằng cách tạo thành dung dịch thứ hai chứa tazobactam. Tazobactam có thể được chứa với lượng tạo ra khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính (tức là, tỷ lệ khối lượng giữa tazobactam hoạt tính với ceftolozane hoạt tính là 1:2). Tazobactam là chất ức chế beta-lactamaza ở dạng axit tự do của nó. Trừ khi có quy định khác, tazobactam có thể là axit tự do, muối natri, muối arginin, hoặc hydrat hoặc solvat của nó. Theo một phương án, tazobactam trong chế phẩm tazobactam (thứ hai) là axit tazobactam và chế phẩm thứ hai này còn bao gồm natri bicarbonat hoặc natri hydroxit. Việc làm đông khô tazobactam khi có mặt natri bicarbonat hoặc natri hydroxit tạo thành tazobactam natri đông khô, mà sau đó có thể được trộn thêm với chế phẩm ceftolozane đông khô (thứ nhất).

Dược phẩm có thể thu được bằng cách làm đông khô (ví dụ, làm đông khô dung dịch nước ceftolozane thu được bằng cách hòa tan ceftolozane ở dạng 2 và/hoặc dạng 1 với các thành phần khác như chất làm ổn định, tác nhân tạo chelat và/hoặc tác nhân alkan hóa). Các phương pháp làm đông khô cụ thể được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Chương 84, trang 1565, xuất bản lần thứ mười tám, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990).

Dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam có thể được bào chế để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch). Dược phẩm có thể còn bao gồm các tá dược, các chất làm ổn định, các chất phụ gia điều chỉnh độ pH (ví dụ, các dung dịch đệm) và các chất tương tự. Các ví dụ không giới hạn về các chất phụ gia này bao gồm natri clorua, axit xitric và L-arginin. Ví dụ, việc sử dụng natri clorua tạo ra sự ổn định cao hơn; L-arginin được dùng để điều chỉnh độ pH và để làm tăng độ tan của ceftolozane; và axit xitric

được dùng để ngăn ngừa sự mất màu của sản phẩm, do khả năng tạo chelat của nó với các ion kim loại. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm được mô tả ở đây được bào chế để sử dụng bằng cách tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch.

Chế phẩm thuốc kháng sinh có thể được tạo ra trong vật chứa dạng liều đơn vị (ví dụ, trong lọ nhỏ hoặc túi, hoặc các loại tương tự). Chế phẩm dạng liều đơn vị này có thể được hòa tan với chất mang được dụng và sau đó được sử dụng trong tĩnh mạch. Chế phẩm dạng liều đơn vị này chứa 1000 mg ceftolozane hoạt tính và 500 mg tazobactam, thông thường 1000 mg ceftolozane hoạt tính ở dạng ceftolozane sulfat và 500 mg tazobactam hoạt tính ở dạng tazobactam natri, argininat hoặc axit tự do. Các dạng liều đơn vị thường được bảo quản trong các lọ nhỏ.

Theo một khía cạnh, được đề xuất ở đây là vật chứa dạng liều đơn vị (ví dụ, túi, lọ nhỏ hoặc các loại tương tự) chứa dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu điều trị của ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1000 mg ceftolozane hoạt tính trên mỗi 500 mg tazobactam hoạt tính, dược phẩm thu được theo 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 này chứa ceftolozane sulfat, 125 mg đến 500 mg natri clorua cho mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính, L-arginin và/hoặc axit xitric ở lượng hữu hiệu để điều chỉnh độ pH của dung dịch nước thứ nhất đến 5 – 7 (ví dụ, 6 – 7) trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất,
- b. làm đông khô dung dịch thứ hai khi không có mặt của ceftolozane, dung dịch thứ hai này chứa tazobactam được làm đông khô để tạo thành chế phẩm tazobactam đông khô thứ hai; và
- c. trộn lẫn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất và chế phẩm tazobactam đông khô thứ hai để thu được dược phẩm pha trộn ở dạng liều đơn vị.

Theo một phương án của vật chứa dạng liều đơn vị, tazobactam trong dung dịch thứ hai là axit tazobactam, và trong đó axit tazobactam trong dung dịch thứ hai được làm đông khô khi có mặt của natri bicarbonat hoặc natri hydroxit, bằng cách đó tạo thành tazobactam natri đông khô trong chế phẩm tazobactam đông khô thứ hai.

Dược phẩm được đề xuất ở đây chứa ceftolozane sulfat và tazobactam theo tỷ lệ là 1000 mg ceftolozane hoạt tính cho mỗi 500 mg tazobactam hoạt tính, có thể thu được theo quy trình bao gồm các bước:

a. làm đông khô dung dịch nước thứ nhất khi không có mặt của tazobactam, dung dịch nước thứ nhất này chứa ceftolozane sulfat ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7 (ví dụ, 6 đến 7) trước khi làm đông khô để thu được chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất,

b. trộn lẫn chế phẩm ceftolozane đông khô thứ nhất với tazobactam để thu được chế phẩm kháng khuẩn.

Như được đề xuất ở đây, ceftolozane có thể được làm ổn định trong dược phẩm chứa ceftolozane và lượng hữu hiệu làm ổn định của tác nhân làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, dextran 40, lactoza, maltoza, trehaloza và sucroza. Dược phẩm được đề xuất ở đây một phần dựa vào phát hiện bất ngờ là dược phẩm ceftolozane chứa các tác nhân làm ổn định này có tỷ lệ ceftolozane còn lại (ví dụ, % ceftolozane còn lại sau 3 ngày ở nhiệt độ 70°C như được xác định bằng HPLC) và/hoặc độ ổn định hóa học (ví dụ, sự giảm độ tinh khiết ceftolozane được đo bằng HPLC sau 7 ngày ở nhiệt độ 60°C là thấp hơn trong thử nghiệm độ ổn định) được cải thiện so với các mẫu đối chứng chứa ceftolozane mà không có chất làm ổn định.

Do vậy, chế phẩm thuốc kháng sinh được ưu tiên có thể bao gồm ceftolozane sulfat và tác nhân làm ổn định (ví dụ, 300 đến 500 mg tác nhân làm ổn định cho mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính) trong dạng liều đơn vị đông khô (ví dụ, bột trong vật chứa). Chế phẩm dạng liều đơn vị này có thể được hòa tan với chất mang dược dụng (ví dụ, nước muối đẳng trương natri clorua 0,9% và/hoặc nước dùng để tiêm), và sau đó được sử dụng trong tĩnh mạch. Trong một số chế phẩm ceftolozane, tác nhân 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.

Dược phẩm ceftolozane chứa 125 đến 500 mg (ví dụ, 480 đến 500 mg) natri clorua cho mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính thể hiện độ tinh khiết và độ ổn định hóa học của ceftolozane được cải thiện so với dược phẩm chứa ceftolozane chứa natri clorua tương đối ít hơn. Dược phẩm ceftolozane được mô tả chứa lượng làm ổn định của natri clorua (ví dụ, 125 đến 500 mg natri clorua [cụ thể hơn, 480 đến 500 mg] cho

mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính). Một số chế phẩm được ưu tiên thể hiện độ tinh khiết và độ ổn định hóa học của ceftolozane được cải thiện so với dược phẩm chứa ceftolozane chứa natri clorua tương đối thấp hơn. Ví dụ, dược phẩm được mô tả thường chứa tạp chất toàn phần với lượng ít hơn khoảng 4% sau khi được bảo quản trong bảy ngày ở nhiệt độ 60°C, như được xác định bằng HPLC. Theo cách khác, dược phẩm được mô tả chứa tạp chất với lượng thấp hơn khoảng 2% được thể hiện bằng Đỉnh 1 sau khi được bảo quản trong bảy ngày ở nhiệt độ 60°C, như được xác định bằng HPLC (tham khảo phương pháp HPLC được mô tả trong Bảng 10), trong đó Pic 1 có thời gian lưu so với ceftolozane là khoảng 0,15.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật chứa chứa dạng liều đơn vị của dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng hoặc các bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng. Vật chứa này có thể được sản xuất bằng quy trình bao gồm các bước sau: a) làm đông khô dung dịch nước chứa 189 mg natri từ natri clorua trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính ở dạng ceftolozane sulfat và còn chứa axit xitric, và L-arginin để thu được chế phẩm ceftolozane đã đông khô; và b) nạp lượng thích hợp của chế phẩm đã đông khô vào vật chứa để thu được dạng liều đơn vị chứa lượng có tác dụng làm ổn định ceftolozane của natri từ natri clorua (ví dụ, 125-500 mg natri clorua cho mỗi 1g ceftolozane hoạt tính) và 1000 mg ceftolozane hoạt tính ở dạng ceftolozane sulfat. Theo một khía cạnh, độ pH của dung dịch nước nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0. Theo khía cạnh khác, dược phẩm được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách hoàn nguyên dược phẩm trong vật chứa (ví dụ, với 10 mL chất pha loãng như nước để tiêm hoặc nước muối đẳng trương), sau đó bổ sung dược phẩm đã hoàn nguyên vào chất mang để tiêm (ví dụ, khoảng 100 mL nước muối đẳng trương hoặc chất mang dược dụng khác để dùng trong tĩnh mạch). Tùy ý, vật chứa cũng được nạp tazobactam (ví dụ, tazobactam đã đông khô như tazobactam natri). Theo phương án khác, dược phẩm là chế phẩm lỏng chứa 487 mg natri clorua trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính và tazobactam với lượng cung cấp khoảng 500 mg đương lượng axit tazobactam trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính, được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa và độ pH của dung dịch nước nằm trong khoảng từ 5,0 đến 7,0 và tốt hơn là khoảng từ 6,0 đến 7,0.

Dược phẩm trong vật chứa cũng có thể là Ceftolozane/Tazobactam cho được phẩm tiêm, 1000 mg/500 mg. Nó được trình bày dưới dạng hỗn hợp của hai hoạt chất dạng bột vô trùng trong một vật chứa được dự định dùng để hoàn nguyên và truyền trong tĩnh mạch. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế bằng cách chuyển hóa ceftolozane sulfat thành chế phẩm vô trùng dưới dạng bột với các tá dược như axit xitric, natri clorua và L-arginin. Việc này có thể được thực hiện bằng cách làm đông khô, như được mô tả dưới đây. Dược chất tazobactam natri có thể được trình bày dưới dạng bột vô trùng không chứa tá dược bất kỳ. Dược chất tazobactam natri có thể được làm đông khô, sấy phun hoặc được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh. Sau đó, dược phẩm này được bào chế bằng cách nạp vô khuẩn hai bột này (ví dụ, hai bột dược chất được làm đông khô riêng rẽ) lần lượt vào một vật chứa.

Theo một phương án, vật chứa chứa ceftolozane/tazobactam để tiêm sẽ chứa khoảng 2255 mg bột chế phẩm ceftolozane vô trùng chứa 1147 mg ceftolozane sulfat, tương đương với 1000 mg bazơ tự do ceftolozane, cũng như khoảng 537 mg dược chất tazobactam natri vô trùng, tương đương với 500 mg axit tự do tazobactam. Khi sử dụng, vật chứa được hoàn nguyên bằng 10 mL tá dược lỏng, dung dịch tiêm dextroza USP 5% vô trùng, nước để tiêm hoặc dung dịch tiêm natri clorua USP 0,9%, sau đó các thành phần trong vật chứa được pha loãng thêm trong túi truyền chứa dung dịch tiêm natri clorua USP 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextroza USP 5%, để sử dụng.

Dược phẩm chứa ceftolozane cũng có thể bao gồm lượng tazobactam ở dạng dược dụng cung cấp 500 mg axit tazobactam trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính dưới dạng chế phẩm được bào chế để tiêm, hoặc để hoàn nguyên trước khi dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án, ceftolozane/tazobactam có thể được cung cấp trong một vật chứa chứa ceftolozane sulfat và tazobactam natri, được sử dụng bằng cách hoàn nguyên vật chứa-vật chứa dạng liều đơn vị của ceftolozane/tazobactam rắn để tạo thành chế phẩm tiêm được hoàn nguyên. Theo một phương án (ví dụ, để điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu và/hoặc một số bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng), mỗi vật chứa dạng liều đơn vị của CXA-201 có thể chứa 1000 mg ceftolozane hoạt tính (khối lượng tương đương với bazơ tự do, ví dụ, được cung cấp dưới dạng muối dược dụng như ceftolozane sulfat) và tazobactam natri vô trùng với lượng tương đương với 500 mg axit tự do tazobactam, ở dạng rắn. Theo phương án khác (ví dụ, để điều trị bệnh viêm phổi do vi khuẩn liên quan đến thở máy/viêm phổi do vi khuẩn mắc

phải ở bệnh viện (HABP/VABP)), sản phẩm ceftolozane/tazobactam có thể bao gồm vật chứa dạng liều đơn vị cung cấp 2000 mg ceftolozane hoạt tính (ví dụ, dưới dạng lượng tương đương của ceftolozane sulfat) và 1000 mg axit tazobactam (ví dụ, dưới dạng lượng tương đương của tazobactam natri). Các chế phẩm ceftolozane/tazobactam thể hiện hoạt tính kháng vi khuẩn hiệu quả chống lại nhiều bệnh nhiễm vi khuẩn gram âm khác nhau như, ví dụ, bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI), bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (cUTI), hoặc bệnh viêm phổi do vi khuẩn liên quan đến thở máy/bệnh viêm phổi do vi khuẩn mắc phải ở bệnh viện (HABP/VABP).

Ceftolozane/tazobactam có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và bệnh nhiễm khuẩn ổ bụng. Phương pháp điều trị có thể bao gồm sử dụng trong tĩnh mạch cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm chứa ceftolozane sulfat và lượng tazobactam cung cấp khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính, ceftolozane sulfat trong dược phẩm thu được từ dạng rắn của ceftolozane sulfat thu được bằng quy trình bao gồm các bước: (a) kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn, được gọi là ceftolozane sulfat dạng 2, với nước, natri clorua và L-arginin để tạo thành dung dịch nước; (b) làm đông khô dung dịch nước để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat; (c) kết hợp chế phẩm ceftolozane được đông khô với tazobactam để thu được dược phẩm; (d) hoàn nguyên dược phẩm trong chất pha loãng được dụng; và (e) sử dụng trong tĩnh mạch dược phẩm đã hoàn nguyên cho bệnh nhân.

Theo một số phương án của dạng rắn của ceftolozane sulfat, chế phẩm và dược phẩm được mô tả ở đây, dạng rắn, chế phẩm hoặc dược phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a:

Bảng 1a. Phân tích nhiễu xạ bột tia X (bằng hệ thống phân tích nhiễu xạ tia X Rigaku MultiFlex)

2θ
8,0
12,7
13,8

16,1
18,9
20,4
21,5
22,4
23,3
24,0
25,5
26,7
27,9
28,5
31,3
Tia X: Cu/40 kV/30 mA

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat, dạng này tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 12,4, 16,4, 22,6, 25,1 và 28,0, trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat, dạng này tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7, trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat, dạng này tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 171 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 2894 cm^{-1} và 2976 cm^{-1} , trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat, dạng này tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , và 802 cm^{-1} , trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat, dạng này tạo ra:

- a. mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 24,2 và 37,8 và
- b. đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} và 1329 cm^{-1} ;

trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi trong bản mô tả này là ceftolozane sulfat dạng 1 với nước để tạo thành dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat;

trong đó dược phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được mô tả trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 24,2 và 37,8 và đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 597 cm^{-1} , 716 cm^{-1} và 1329 cm^{-1} , với nước để tạo thành dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước này để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat;

trong đó dược phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dạng rắn của ceftolozane sulfat được gọi là ceftolozane sulfat dạng 2, dạng này tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và

17,7, trong đó dược phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi là ceftolozane sulfat dạng 2 với nước để tạo thành dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn được gọi là ceftolozane sulfat dạng 2 với nước để tạo thành dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước này để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat;

trong đó dược phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm ceftolozane sulfat thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. tạo thành dung dịch chứa nước, 72-100 g/L ceftolozane hoạt tính và 1,5-2,95 đương lượng mol của axit sulfuric so với ceftolozane;
- b. kết hợp dung dịch từ bước (a) với 20-40 thể tích rượu isopropyllic được bổ sung vào dung dịch này trong 0,5 -8 giờ để thu được ceftolozane sulfat rắn; và
- c. tách chế phẩm ceftolozane sulfat rắn ra khỏi dung dịch;

trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9, và 17,7 với nước để tạo thành dung dịch nước; và

b. làm đông khô dung dịch nước này để tạo thành chế phẩm ceftolozane được đông khô chứa ceftolozane sulfat;

trong đó chế phẩm này không chứa nguyên liệu ceftolozane có sự kết hợp các đỉnh XRPD được nêu trong Bảng 1a.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thiết bị và phương pháp

Khác với Ví dụ so sánh 1, và trừ khi có quy định khác, các thiết bị và phương pháp sau đây được sử dụng trong các ví dụ thực hiện được mô tả ở đây. Ví dụ so sánh 1 được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,232,129.

Nhiều xạ bột tia X (XRPD)

Thí nghiệm đo nhiễu xạ bột tia X độ phân giải cao (Bruker, AXS D8 Advance) được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 sử dụng tia bức xạ Cu K α (40 kV, 40mA), góc kế $\theta - 2\theta$, và khe Soller sơ cấp & thứ cấp (2,5°), máy đơn sắc Ge và bộ dò Lynxeye (góc mở bằng 2,948°). Chuẩn Corundum đã chứng nhận (NIST 1976) được sử dụng để kiểm tra hoạt động của thiết bị. Việc thu số liệu được thực hiện bằng chương trình Diffrac.Suite Measurement Center v2.2.47.1 và số liệu được phân tích và đưa ra thông qua Diffrac.EVA v2.0 hoặc v3.0.

Các mẫu được thử nghiệm trong điều kiện môi trường xung quanh. Khoảng 500 mg mỗi mẫu được nghiền trong 3 phút bằng chày và cối. Mẫu được chuẩn bị bằng cách nạp ngược nguyên liệu đã được nghiền vào dụng cụ giữ mẫu và đỡ nó bằng bánh bán dẫn silic nền không. Ngay khi mẫu được nén chặt, một bề mặt phẳng sẽ được tạo thành. Khi mẫu được lật qua cẩn thận, hình thức bên ngoài của API trong dụng cụ giữ mẫu có vẻ rất giống với hình thức bên ngoài của mẫu Corundum dùng cho NIST được sử dụng để kiểm tra hoạt động của thiết bị. Kiểu quét hai theta/theta tạo cặp được sử dụng để thu số liệu. Phạm vi góc là từ 2 đến 50°2 θ , và kích thước bước là 0,001°2 θ . Thời gian thu là 1 giây đối với mỗi bước. Bán kính góc kế được thiết lập ở bước sóng 280 nm. Tốc độ quay mẫu là 15 vòng/phút, và kích thước khe là 0,1 mm.

Phân tích nhiệt

Các thử nghiệm phân tích nhiệt trọng (Thermo Gravimetric Analysis - TGA) được thực hiện trên thiết bị TA Discovery Series TGA. Việc hiệu chuẩn nhiệt độ được

tiến hành bằng cách sử dụng indi đã chứng nhận. Thông thường, 3–15 mg mẫu được dàn mỏng trên chảo nhôm kín. Số liệu được thu đối với các mẫu chứa và không chứa lỗ kim. Đối với các mẫu có lỗ kim, ngay sau khi gấp nếp và làm kín, bộ phận lấy mẫu tự động sẽ đục một lỗ trên nắp đặt mẫu bằng bộ phận đục bên trong của nó ngay trước khi phân tích mẫu. Các mẫu được đun nóng ở 20°C/phút từ 30°C đến 400°C. Nitơ khô được sục vào hệ thống trong khi thử nghiệm với lưu lượng 50 ml/phút. Phần mềm được sử dụng để điều khiển thiết bị là phần mềm TRIOS Explorer v5.3.0.75. Phần mềm TRIOS v2.40.1838 hoặc v2.04.04563 được sử dụng để phân tích số liệu.

Các thử nghiệm đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện trên thiết bị TA Q2000 được sử dụng để thu số liệu DSC. Việc hiệu chuẩn nhiệt dung được tiến hành bằng cách sử dụng saphia và việc hiệu chuẩn năng lượng và nhiệt độ được tiến hành bằng cách sử dụng indi đã được chứng nhận. Thông thường, 3–10 mg mẫu được dàn mỏng trên chảo kín bằng nhôm và khối lượng được ghi chính xác. Số liệu được thu đối với các mẫu có lỗ kim trên nắp. Các mẫu được đun nóng ở 10°C/phút từ 25°C đến 350°C. Nitơ khô được sục vào hệ thống trong khi thử nghiệm với lưu lượng 50 ml/phút. Phần mềm được sử dụng để điều khiển thiết bị là Advantage for Q Series v2.9.0.396 và Thermal Advantage v5.4.0. Số liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Universal Analysis v4.5A.

Hấp thụ hơi động lực trọng lượng

Số liệu hấp thụ hơi động lực trọng lượng (Fig.5) thu được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích sự hấp thụ ẩm SMS DVS Intrinsic, được điều khiển bằng phần mềm DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. Nhiệt độ của mẫu được duy trì ở 25°C nhờ thiết bị theo dõi. Độ ẩm được kiểm soát bằng cách trộn các dòng nitơ khô và ướt. Độ ẩm tương đối được xác định bằng đầu dò Rotronic đã hiệu chuẩn, đặt gần mẫu. Sự thay đổi khối lượng của mẫu dưới dạng hàm của %RH được theo dõi liên tục nhờ cân vi lượng (độ chính xác $\pm 0,005$ mg). Khoảng 40 mg mẫu được đặt vào giỏ bằng lưới thép không gỉ đã trừ bì trong điều kiện môi trường xung quanh. Tham chiếu khối lượng được thiết lập vào lúc bắt đầu thử nghiệm. Các thông số của đường đẳng nhiệt hấp thụ ẩm được mô tả như dưới đây:

Bảng 2

Các thông số	Giá trị
Lần quét 1: Độ hấp thụ	40-90%
Lần quét 2: Độ giải hấp/Độ hấp thụ	90%-0%/0%-40%
Khoảng (tăng bậc RH)	10%
Số lần quét	4 (chu trình kép)
Tốc độ dòng của N ₂ khô và ướt	200ml/phút
Nhiệt độ	25°C
Độ ổn định với nhiệt độ	0,2°C/phút
Thời gian chờ	6 giờ

Phân tích số liệu được thực hiện bằng chương trình Microsoft Excel sử dụng DVS Analysis Suite v6.0. Mẫu được thu hồi sau khi hoàn thành thử nghiệm đường đẳng nhiệt để mô tả trạng thái rắn.

Đo phổ

Phổ Raman được thu trên phổ kế Raman chuyển dạng Fourier 960 (Thermo Nicolet) được lắp bộ dò germani (Ge). Việc xác nhận bước sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lưu huỳnh và xyclohexan. Mỗi mẫu được đóng thành viên tròn và được đặt vào dụng cụ giữ viên tròn hỗ trợ phân tích. Khoảng 0,505 W năng lượng laze Nd:YVO₄ (bước sóng kích thích 1064 nm) được sử dụng để chiếu vào từng mẫu. Danh sách đỉnh được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm OMNIC v7.2a.

Ví dụ (so sánh) 1: Dạng rắn được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,129,232

Dung dịch chứa 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-carboxy-1-metyloxyimino)axetamido]-3-{3-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-2-metyl-1-pyrazolio}metyl-3-cephem-4-carboxylat (36 g) trong nước được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột ODS. Nước rửa giải chứa sản phẩm mong muốn được cô đến khoảng 1,5 L trong chân không. Dịch cô đặc được điều chỉnh đến độ pH khoảng 1 bằng axit clohydric đặc và được chạy sắc ký trên Diaion® HP-20 (6 L) rửa giải bằng dung dịch nước 2-propanol 20%. Nước rửa giải được cô đến khoảng 800 ml trong chân không, và axit sulfuric 2M (17 ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được làm đông khô để tạo ra muối axit sulfuric dưới dạng bột vô định hình (23,6 g).

Bột này được hòa tan trong nước (71 ml) và etanol (57 ml). Sau khi bổ sung mầm tinh thể (310 mg), dẫn đến sự kết tủa của chất rắn màu trắng, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp của etanol (47 ml) và nước (37 ml) được bổ sung trong 30 phút và etanol (33 ml) được bổ sung vào trong 20 phút. Sau đó, huyền phù đặc được khuấy trong 1,5 giờ nữa. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol/nước (60 ml/20 ml) và etanol (60 ml) và được làm khô để tạo ra hydro sulfat của axit 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-carboxy-1-metyloxyimino)axetamido]-3-{3-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-2-metyl-1-pyrazolio}metyl-3-cephem-4-carboxylic dưới dạng các tinh thể (17,3 g).

IR(KBr) 3353, 3183, 1778, 1652, 1558, 1403, 1321, 1143, 1118, 997, 619 cm⁻¹

¹H-NMR(D₂O) δ 1,61 (6H, s), 3,10–3,55 (6H, m), 3,71 (3H, s), 5,02 và 5,23 (2H, ABq, J=16,7 Hz), 5,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,87 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,91 (1H, s)

ESI-MS: m/z=667(M+H⁺)

Bảng 3. Phân tích nhiễu xạ bột tia X (bằng hệ thống thu phổ nhiễu xạ tia X Rigaku MultiFlex)

2 θ	Cường độ
8,0	1286
12,7	586
13,8	423
16,1	618
18,9	520
20,4	748
21,5	667
22,4	1058
23,3	944
24,0	618
25,5	813
26,7	472
27,9	537

28,5	455
31,3	390
Tia X: Cu/40 kV/30 mA	

Ví dụ 2a: Dạng rắn mới của ceftolozane sulfat

Để thu được ceftolozane sulfat ở dạng 1: ceftolozane (1 đương lượng mol) được hòa tan trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 80 g/L. Dung dịch nước chứa axit sulfuric (20-98%, 2,5 đương lượng mol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0-20°C. Dung dịch thu được được tạo mầm bằng ceftolozane sulfat (0,01 đến 0,05% khối lượng so với ceftolozane hoạt tính) và được để khuấy trong 1-3 giờ ở nhiệt độ 0-20 °C. Quan sát thấy hiện tượng kết tủa. Isopropanol (20-40 thể tích so với ceftolozane hoạt tính) được bổ sung để tạo ra huyền phù đặc ở nhiệt độ 0-20°C. Sau khi lọc, thu được ceftolozane sulfat dạng tinh thể. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của ceftolozane sulfat tinh thể dạng 1 được mô tả trên Fig.1 (mẫu nhiễu xạ phía trên) và số liệu tương ứng được tóm tắt trong Bảng 4. Phổ Raman của ceftolozane sulfat tinh thể dạng 1 được mô tả trên Fig. 2 (phổ phía trên), và số liệu tương ứng được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 4: Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho ceftolozane sulfat dạng 1 (Ví dụ 2a)

Ceftolozane sulfat dạng 1	
Góc [°2θ]	Cường độ [số đếm]
4,061	629
8,126	3275
9,748	511
10,865	521
12,435	399
12,954	1225
14,016	867
14,284	613
16,177	937
16,413	1048
18,796	847

Ceftolozane sulfat dạng 1	
Góc [°2 θ]	Cường độ [số đếm]
19,094	1024
20,200	484
20,596	1393
21,732	1260
22,278	1098
22,603	1816
23,490	1554
23,777	720
24,268	913
25,059	590
25,678	1261
25,929	1107
26,746	701
27,102	619
28,017	854
28,668	792
29,265	390
29,972	428
31,513	612
32,917	423
33,526	512
34,773	431
35,191	408
36,111	361
37,504	366
37,723	373
38,778	312
40,860	299
41,631	350

Ceftolozane sulfat dạng 1	
Góc [$^{\circ}2\theta$]	Cường độ [số đếm]
44,084	281
45,997	235

Bảng 5. Danh sách đỉnh Raman cho ceftolozane sulfat dạng 1 (Ví dụ 2a)

Ceftolozane sulfat dạng 1	
Vị trí (cm^{-1})	Cường độ (Số đếm)
170,5	5,402
276,5	3,852
336,1	2,78
381,2	3,172
424	3,787
530,9	2,974
596,7	2,607
680,9	3,385
716,2	3,408
742,8	2,64
798,8	4,282
818,7	12,666
951,9	3,307
980,9	5,46
1055,3	1,794
1135,1	3,121
1242	2,471
1285	2,835
1328,5	3,402
1418,7	7,494
1464,1	15,996
1607,7	10,642

Ceftolozane sulfat dạng 1	
Vị trí (cm ⁻¹)	Cường độ (Số đếm)
1642,3	8,252
1786	3,322
2893,8	5,886
2940,8	7,789
2976,1	8,658
3265,8	1,5

Ví dụ 2b: Ceftolozane sulfat ở dạng rắn mới

Để thu được ceftolozane sulfat ở dạng 2: Ceftolozane sulfat thu được dưới dạng 1 trong Ví dụ 2a được làm khô trong chân không và nitor được xả ở nhiệt độ 20-25°C trong 24-48 giờ để thu được ceftolozane sulfat dạng tinh thể (được làm khô trong chân không). Mẫu nhiễu xạ bột tia X của ceftolozane sulfat tinh thể dạng 2 được minh họa trên Fig.1 (mẫu nhiễu xạ bên dưới) và số liệu tương ứng được tóm tắt trong Bảng 6.

Bảng 6: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của ceftolozane sulfat dạng 2 (Ví dụ 2b)

Ceftolozane sulfat dạng 2	
Góc [°2θ]	Cường độ [số đếm]
4,400	348
7,900	950
8,827	700
9,381	466
11,000	536
12,861	981
13,980	534
14,913	479
15,753	610
17,673	711
18,749	923
20,488	858
21,692	924
22,178	1020
24,235	1000
25,678	842
27,180	708
28,593	587
31,482	546

Ceftolozane sulfat dạng 2	
Góc [$^{\circ}2\theta$]	Cường độ [số đếm]
33,277	508
34,397	438
35,789	428
37,767	403

Phổ Raman của ceftolozane sulfat tinh thể dạng 2 được minh họa trên Fig.2 (phổ bên dưới) và số liệu tương ứng được tóm tắt trong Bảng 7. Bảng 7 liệt kê các đỉnh dịch chuyển Raman cho ceftolozane sulfat ở dạng rắn 2.

Bảng 7. Danh sách các đỉnh Raman cho ceftolozane sulfat dạng 2 (Ví dụ 2b)

Ceftolozane sulfat dạng 2	
Vị trí (cm^{-1})	Cường độ (Số đếm)
151	11,618
282	6,341
418,1	6,139
530,2	4,005
596,8	5,656
683,7	7,226
716,2	6,968
802,3	7,45
976,9	7,505
1174,2	3,974
1237	4,582
1282,1	6,944
1328,1	6,577
1414,3	12,424
1458,5	25,508
1602,2	20,204
1637,5	15,561
1782	5,388
2952,8	7,588

Tính chất hấp thụ/giải hấp độ ẩm của cefolozan sulfat tinh thể dạng 2 được minh họa trên Fig.5. Hiện tượng trễ thuận nghịch liên quan đến khoảng 23% khối lượng/khối lượng nước ở độ ẩm tương đối (relative humidity - RH) nằm trong khoảng từ 0% đến 90% được quan sát thấy. Đường đẳng nhiệt DVS trên Fig.5 phù hợp với sự có mặt của hai dạng tinh thể mà có thể chuyển đổi qua lại lẫn nhau do độ ẩm tương

đối. Sự có mặt của ceftolozane sulfat dạng rắn 1 và ceftolozane sulfat dạng rắn 2 trong mẫu được thử nghiệm để thu được đường đẳng nhiệt DVS trên Fig.5 được xác nhận bằng phép đo XRPD khi độ ẩm thay đổi (VH-XRPD), dựa trên góc nhiễu xạ XRPD được mô tả cho dạng 1 và dạng 2 của ceftolozane sulfat (như được mô tả ở đây). Tham chiếu đến đồ thị đường đẳng nhiệt DVS trên Fig.5, đường cong bên dưới tương ứng với ceftolozane sulfat ở dạng rắn 2, và đường cong bên trên tương ứng với ceftolozane sulfat ở dạng rắn 1. Trục Y của đồ thị DVS thể hiện sự thay đổi khối lượng. Trục X của đồ thị DVS chỉ độ ẩm tương đối (RH) tính bằng tỷ lệ phần trăm của mẫu. Điểm tham chiếu 10 trên Fig.5 là điểm bắt đầu của dạng 2 trong thí nghiệm DVS. Phần bên dưới của đường cong trên Fig.5 thu được bằng cách đo mức thay đổi khối lượng của mẫu ceftolozane sulfat ở dạng rắn 2 trong khi gia tăng RH trong mẫu, bắt đầu ở điểm tham chiếu 10 của đường cong bên dưới từ điểm tham chiếu 10 (dạng 2) và di chuyển về phía điểm tham chiếu 20 (dạng 1). Dựa trên số liệu thu được, ceftolozane sulfat trong mẫu chuyển hóa từ dạng 2 sang dạng 1 khi mẫu này được đặt trong các điều kiện có RH từ 50% RH (điểm tham chiếu 12) đến 70% RH (điểm tham chiếu 15). Tham chiếu lại đường cong bên dưới trên Fig.5, ceftolozane sulfat ở dạng 1 có mặt trong mẫu từ 70% RH đến điểm tham chiếu 20, trong đó mẫu này là ceftolozane sulfat ở trạng thái tinh thể dạng 1. Tham chiếu đến đường cong bên trên trên Fig.5, từ điểm tham chiếu 20 đến điểm tham chiếu 30, ceftolozane sulfat trong nguyên liệu mẫu vẫn là dạng rắn 1. Từ điểm tham chiếu 30 đến khoảng 20% RH (điểm tham chiếu 35 trên đường cong bên trên), dạng tinh thể của ceftolozane sulfat trong nguyên liệu chuyển đổi từ dạng 1 sang dạng 2. Do độ ẩm tương đối của mẫu bị giảm xuống khoảng dưới 20% trên đường cong bên trên giữa điểm tham chiếu 30 và điểm tham chiếu 40 (0% RH) nên ceftolozane sulfat trở nên vô định hình nhiều hơn, với một ít dạng 2 vẫn còn lại ở điểm tham chiếu 40. Tóm lại, ceftolozane sulfat trong mẫu có mặt dưới dạng 2 ở điểm tham chiếu 10 (40% RH), chuyển hóa từ dạng 2 sang dạng 1 giữa điểm tham chiếu 12 và điểm tham chiếu 15 trên đường cong bên dưới, giữ ở dạng rắn 1 giữa điểm tham chiếu 20 và điểm tham chiếu 30 trên đường cong bên trên, chuyển hóa từ dạng 1 sang dạng 2 giữa điểm tham chiếu 30 và điểm tham chiếu 35 trên đường cong bên trên, và giữ ở dạng rắn 2 từ điểm tham chiếu 35 đến điểm tham chiếu 40 (có tạo thành dạng rắn vô định hình trong mẫu). Từ điểm tham chiếu 40 đến điểm tham chiếu 10 (đường cong bên dưới), việc tăng độ ẩm tương đối của nguyên liệu ở dạng tinh thể một phần

dạng 2 tạo thành nguyên liệu vẫn còn một ít ceftolozane sulfat ở dạng 2 (tinh thể một phần).

Ví dụ 2d: Ví dụ đại diện về quy trình tạo ra dạng rắn mới của ceftolozane sulfat

Bằng cách sử dụng quy trình gồm các bước 1-9 (dưới đây), ceftolozane sulfat hoạt tính dạng 2 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, với khối lượng trong thử nghiệm là 76,2% (được xác định bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả đối với các thông số được nêu trong Bảng 9 dưới đây) và độ tinh khiết là 98,7% AUC bằng cách sử dụng HPLC (được xác định bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được thảo luận liên quan đến Bảng 10 dưới đây). Ceftolozane sulfat dạng rắn 1 được tạo ra bằng các bước 1-8 trong quy trình dưới đây, và còn được làm khô (bước 9) để thu được ceftolozane sulfat dạng 2. Các nguyên liệu được sử dụng trong quy trình dưới đây được tóm tắt trong Bảng 8a.

Bảng 8a

Bước	Nguyên liệu	MW (g/mol)	Hoạt tính (kg)	Lượng (L)	Thể tích (L/kg)	Đương lượng mol
1	Dung dịch ceftolozane	666,7	55	650	N/A	1
2	Axit sulfuric 50% (khối lượng/khối lượng)	98,1	41	29	N/A	2,5
3	Mầm tinh thể ceftolozane sulfat	666,7	0,20	N/A	N/A	N/A
5	Rượu isopropyllic (IPA)	60,1	N/A	1653	30	N/A
8	IPA/Nước (4:1)	N/A	N/A	221	4	N/A

1. Lọc tinh chế (1 µm) dung dịch ceftolozane (85 g/L, 650 L) vào thiết bị phản ứng lót thủy tinh và điều chỉnh nhiệt độ xuống 8-12°C, với nhiệt độ mục tiêu là khoảng 10°C. Nhiệt độ này được duy trì trong toàn bộ bước 6.

2. Nạp axit sulfuric 50% (khối lượng/khối lượng) (41 kg, 29 L, 2,5 đương lượng) vào dung dịch trong thiết bị phản ứng ở bước 1 trong 10-30 phút.
3. (tùy ý, nhưng là bước được ưu tiên) Nạp mầm tinh thể ceftolozane sulfat (200 g, 0,3% khối lượng) vào thiết bị phản ứng và khuấy dung dịch này. (Lưu ý: quan sát thấy hiện tượng tạo nhân khi gieo mầm tinh thể)
4. Giã hóa mẻ này trong thiết bị phản ứng trong 3 giờ.
5. Nạp isopropanol (IPA) (1650 L, 30 thể tích) vào thiết bị phản ứng ở tốc độ đều là 4-5 thể tích/giờ. (thời gian bổ sung 6-7 giờ, mục tiêu là 6,5 giờ) (Lưu ý: nếu tốc độ bổ sung IPA không đều thì mức độ tinh khiết của sản phẩm có thể bị ảnh hưởng xấu)
6. Khuấy mẻ này trong thiết bị phản ứng trong 1-6 giờ, mục tiêu là 2 giờ.
7. Lọc huyền phù đặc ceftolozane sulfat tạo thành từ thiết bị phản ứng.
8. Rửa bánh huyền phù đặc ceftolozane ở bước 7 bằng dung dịch IPA/nước theo tỷ lệ 4:1. (221 L, 4 thể tích)
9. Làm khô chất rắn thu được ở bước 8 trong chân không bằng cách sục khí nitơ khô, có nhiệt độ nitơ là 15-35°C, nhiệt độ mục tiêu là khoảng 25°C. Quy trình làm khô nên được theo dõi bằng cách xác định lượng nước còn lại và mức IPA trong bánh. Quy trình làm khô này có thể được hoàn thành khi hàm lượng nước còn lại nhỏ hơn khoảng 8,5% và mức IPA nhỏ hơn khoảng 5000 ppm. Thông thường, việc làm khô hoàn thành trong vòng 48 giờ.

Ví dụ 3: Thử nghiệm độ ổn định dung môi so sánh của ceftolozane

Nghiên cứu về độ ổn định này là để đánh giá độ ổn định và độ tinh khiết ceftolozane sulfat trong các hệ dung môi khác nhau.

Mẫu 1 là hệ dung môi được sử dụng để điều chế ceftolozane sulfat dạng tinh thể từ hỗn hợp của isopropanol và nước, như được mô tả trong Ví dụ 2b (không có mặt ethanol). Mẫu 2 là hệ dung môi được sử dụng để thu được ceftolozane sulfat dạng tinh thể được tạo ra theo quy trình nêu trong patent Mỹ số 7,129,232, trong đó các tinh thể này được kết tủa từ hỗn hợp ethanol và nước.

Mẫu 1 và mẫu 2 được giữ trong 6 ngày (như được mô tả trong Ví dụ 2a, kèm theo khuấy liên tục). Độ tinh khiết của ceftolozane trong các mẫu trong mỗi hệ dung môi được đo bằng HPLC ở ngày thứ 0, ở ngày thứ 3, và ở ngày thứ 6.

Bất ngờ là độ tinh khiết của ceftolozane sulfat trong mẫu 1 cao hơn đáng kể so với độ tinh khiết của ceftolozane sulfat trong mẫu 2 (xem Bảng 8b).

Bảng 8b. Độ tinh khiết của ceftolozane trong ceftolozane sulfat trong các hệ dung môi khác nhau được sử dụng để thu được các dạng rắn khác nhau

Mẫu	0	3 ngày	6 ngày
1	96,74 %	87,39 %	81,94 %
2	96,84 %	87,97 %	67,74 %

Ví dụ 4: Xác định hàm lượng nước cho ceftolozane dạng tinh thể

Hàm lượng nước của ceftolozane sulfat dạng tinh thể (được tạo ra theo Ví dụ 2a dưới dạng 1) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị chuẩn độ theo thể tích Mettler Toledo Karl Fischer V30 được kết nối với thiết bị thay mẫu buồng sấy Mettler Toledo Stromboli. AquaStar CombiTitrant 5 (EMD; Cat. No.1.88005.1045; Lot No. 51096) được sử dụng làm chất chuẩn độ và AquaStar Combi-Metanol (EMD; Cat. No 1.88009.1045; Lot No 53046) được sử dụng làm dung môi. Để xử lý dữ liệu, phần mềm LabX, phiên bản 3.1.1.0 được sử dụng.

Chất chuẩn nước Hydranal Water Standard cho KF-Oven (Fluka; Cat. No. 34693; Lot No. SZBB010AV) được dự kiến là chứa 5% nước được cân chính xác hai lần tại hoặc gần bằng 200 mg. Ceftolozane sulfat dạng tinh thể (15-18 mg) được cân chính xác ba lần vào các lọ mẫu Stromboli dung tích 20 mL, riêng biệt. Các lọ này được đậy kín bằng vành nhôm và nắp cao su. Một lọ trống được chuẩn bị bằng cách bịt kín một lọ Stromboli 20 mL rỗng bằng vành nhôm và nắp cao su. Lọ trống này được sử dụng để xác định mức độ ẩm nền trong không khí bên trong lọ nhỏ này. Tất cả các lọ này được nạp vào thiết bị thay mẫu buồng sấy Stromboli. Khối lượng của chất chuẩn nước và các mẫu bánh ướt ceftolozane sulfat được nhập theo g vào chuỗi chương trình chuẩn độ. Chất chuẩn nước và lọ trống được làm cân bằng ở 150°C. Mẫu ceftolozane sulfat dạng tinh thể được làm cân bằng ở 130°C. Dòng nitơ ở 40-50 mL/phút được sử dụng để vận chuyển ẩm qua ống vận chuyển vào trong bình chuẩn

độ. Thời gian trộn 180 giây được sử dụng và việc thu số liệu được lập trình với độ trôi khởi đầu tối đa 15 µg/phút. Vào thời điểm kết thúc các lần chạy, phần mềm chuẩn độ cung cấp hàm lượng nước theo tỷ lệ phần trăm khối lượng. Thiết bị chuẩn độ KF đạt tiêu chuẩn trong thí nghiệm độ chính xác khi giá trị trung bình của các giá trị đọc hai lần cho chất chuẩn nước nằm trong khoảng chấp nhận được 4,80 – 5,20%. Các kết quả về hàm lượng nước cho ceftolozane sulfat dạng tinh thể thu được từ ba lần cân giống nhau được ghi lại và giá trị trung bình được báo cáo. Việc xác định hàm lượng nước tuân theo phương trình được mô tả dưới đây. Phần mềm đã mô tả ở trên cho kết quả trực tiếp sau khi lấy hệ số trong hàm lượng ẩm nên không cần tính toán thủ công.

Mẫu ceftolozane sulfat dạng tinh thể được tạo ra theo Ví dụ 1 được phát hiện thấy chứa khoảng 26,3% khối lượng nước.

Ví dụ 5: Xác định nồng độ ceftolozane

Các dung dịch chuẩn và mẫu được pha chế trong natri perclorat monohydrat 50mM, độ pH=4,00. Dung dịch chuẩn dùng để định lượng (Dung dịch chuẩn 1) và dung dịch chuẩn dùng để kiểm tra (Dung dịch chuẩn 2) đều được pha chế ở nồng độ làm việc mong muốn là 0,3 mg/mL có tính đến hiệu lực, nguyên trạng của dung dịch chuẩn này. Các mẫu được pha chế ở nồng độ hoạt tính mong muốn là 0,3 mg/mL bằng cách pha chế mẫu ở nồng độ 0,04% (khối lượng/thể tích).

Bảng 9. Các điều kiện HPLC dùng để xác định nồng độ

Cột	Develosil ODS-UG-5, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm, hoặc tương đương		
Các cột bảo vệ	Develosil ODS-UG-5, 5 µm, 10 mm x 4,0 mm, hoặc tương đương		
Nhiệt độ cột	40°C ± 2°C		
Chế độ	Gradient		
Pha động A	Natri perclorat monohydrat 50mM, độ pH=2,50		
Pha động B	Axetonitril 90% trong nước		
Các điều kiện bơm	Thời gian (phút)	% A	% B
	0,0	89,5 ^a	10,5 ^a
	10,0	89,5 ^a	10,5 ^a
	15,0	20	80
	20,0	20	80
	20,1	89,5 ^a	10,5 ^a
	25,0	89,5 ^a	10,5 ^a

Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Phát hiện	UV ở 254 nm
Nhiệt độ của bộ lấy mẫu tự động	4°C ± 2°C
Thể tích tiêm	10 µL
Thời gian chạy	25 phút

^a Tỷ lệ Pha động A so với Pha động B có thể được điều chỉnh để thu được thời gian lưu mong muốn, tuy nhiên tỷ lệ đẳng dòng của %A so với %B phải giống nhau cho cả hai khoảng đẳng dòng.

Dung dịch chuẩn 1 được tiêm 6 lần ở thời điểm bắt đầu phân tích để thiết lập tính phù hợp và chính xác cho hệ thống.

Tính phù hợp của hệ thống được xác định bằng cách sử dụng tiêm lần thứ nhất dung dịch chuẩn 1. Hệ số kéo đuôi cho đỉnh ceftolozane nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5 và thời gian lưu cho đỉnh ceftolozane nên bằng 10,0 phút ± 1,5 phút. Thiết lập bơm nhĩ phân ở các phần đẳng dòng của lần chạy (0,0 đến 10,0 phút và 20,1 đến 25,0 phút) có thể được điều chỉnh để thu được thời gian lưu của đỉnh ceftolozane.

Tính phù hợp khác của lần chạy được xác định bằng:

- %RSD của 6 lần tiêm dung dịch chuẩn 1 phải nhỏ hơn 1,0%; khả năng thu hồi dung dịch chuẩn 2 phải bằng 100,0 ± 1,0%.
- Thời gian lưu của dung dịch chuẩn 2 phải bằng ± 5% RT của lần tiêm dung dịch chuẩn 1 đầu tiên.
- Hệ số kéo đuôi của ceftolozane trong dung dịch chuẩn 2 phải nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5.

Mỗi mẫu được pha chế thành hai bản sao và tiêm một lần. Tỷ lệ của hệ số đáp ứng cho hai chế phẩm phải nằm trong khoảng 100,0 ± 1,0%.

Hiệu lực trung bình của ceftolozane, nguyên dạng, được báo cáo bằng µg/mg và được tính bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

$$\text{Hiệu lực, nguyên dạng}(\mu\text{g/mg}) = \frac{Ac \times Cstd \times 1000 \times Vc}{Astd \times Wc}$$

trong đó:

Ac = diện tích đỉnh ceftolozane trong sắc ký đồ của mẫu;

Cstd = nồng độ ceftolozane chuẩn 1, mg/mL ;

Astd = diện tích đỉnh trung bình trong 6 lần tiêm dung dịch chuẩn 1;

Wc = khối lượng mẫu, mg;

Vc = thể tích mẫu, mL;

1000 = đổi từ mg sang µg; và

$$\text{Hiệu lực trung bình, nguyên dạng}(\mu\text{g/mg}) = \frac{(\text{Chế phẩm 1} + \text{Chế phẩm 2})}{2}$$

Thử nghiệm ceftolozane trung bình, khan và không chứa axit sulfuric, được báo cáo theo % và được tính bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

$$\text{Thử nghiệm trung bình (\%)} = \text{Hiệu lực} \times 10 / (100 - \text{hàm lượng nước} - \text{axit sulfuric})$$

trong đó:

Hiệu lực = hiệu lực trung bình, nguyên dạng, µg/mg ;

Hàm lượng nước = hàm lượng nước trung bình, %; và

Axit sulfuric = hàm lượng axit sulfuric trung bình, %.

Ví dụ 6: Xác định hàm lượng nước của ceftolozane

Thí nghiệm xác định hàm lượng nước được tiến hành ba lần giống nhau bằng cách sử dụng buồng sấy Stromboli và dụng cụ chuẩn độ theo thể tích sử dụng cân riêng 180 mg ceftolozane sulfat. Mẫu thí nghiệm được chiết ở 130°C, ẩm được chuyển vào bình chuẩn độ và được chuẩn độ đến điểm kết thúc đã được xác định bằng cách đo điện thế. % Ẩm được tính dựa trên khối lượng của mẫu và giá trị trung bình của ba giá trị này được báo cáo.

Ví dụ 7: Xác định độ tinh khiết của ceftolozane sulfat.

Các mẫu ceftolozane sulfat được điều chế ở nồng độ 1 mg/mL trong chất pha loãng (natri perclorat monohydrat 50mM, độ pH=4,00). Dung dịch chuẩn xác định tính thích hợp của hệ thống (system suitability standard - SST) được điều chế ở nồng độ ceftolozane sulfat 1 mg/mL chứa các tạp chất đã xác định được trong chất pha loãng (natri perclorat monohydrat 50mM, độ pH=4,00). Các mẫu ceftolozane và SST được bảo quản trong khay lấy mẫu tự động được làm lạnh ở 4±2°C và các mẫu

chỉ ổn định trong 5 giờ ở điều kiện này. Các điều kiện chạy HPLC được liệt kê trong Bảng 10.

Bảng 10. Các điều kiện chạy HPLC cho HPLC-RT, các chất liên quan, và phương pháp tinh chế

Cột	Develosil ODS-UG-5, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm, hoặc tương đương		
Cột bảo vệ	Develosil ODS-UG-5, 5 μ m, 10 mm x 4,0 mm, hoặc tương đương		
Nhiệt độ cột	45°C $\pm$ 2°C		
Chế độ	Gradient		
Pha động A	Natri perclorat monohydrat 50mM, độ pH=2,50		
Pha động B	Natri perclorat monohydrat 63mM, độ pH=2,50:ACN 80:20		
Điều kiện bơm	Thời gian (phút)	% A	% B
	0,0	97,5	2,5
	3,0	73,0 ^a	27,0 ^a
	33,0	68,0 ^a	32,0 ^a
	63,0	0,0	100
	88,0	0,0	100
	88,1	97,5	2,5
	105,0	97,5	2,5
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút		
Phát hiện	UV ở 254 nm		
Nhiệt độ trên khay lấy mẫu tự động	4°C $\pm$ 2°C		
Thể tích tiêm	10 μ L		
Thời gian chạy	105 phút		

^a Tỷ lệ của pha động A so với pha động B từ 3 đến 33 phút có thể được điều chỉnh để thu được thời gian lưu mong muốn.

Vào thời điểm bắt đầu chạy, mẫu trống chỉ chứa chất pha loãng và SST được tiêm vào một lần. Tính thích hợp của hệ thống được xác định bằng cách sử dụng SST. Hệ số kéo đuôi cho đỉnh ceftolozane nên nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5, và thời gian lưu cho đỉnh ceftolozane nên là 24,0 phút $\pm$ 1,0 phút. Các thiết lập cho bơm nhị phân trong khoảng từ 3,0 đến 33,0 phút có thể được điều chỉnh để thu được thời gian lưu đỉnh ceftolozane.

Mỗi mẫu được điều chế một lần và được tiêm hai lần. Chỉ những tạp chất >LOD (0,008% diện tích) được tích hợp vào. Tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh cho mỗi tạp chất >LOD được tính trực tiếp từ sắc ký đồ. % Diện tích trung bình của mỗi đỉnh được tính và sai khác tuyệt đối của đỉnh bất kỳ trong số hai bản sao không thể >0,030%. Độ tinh khiết và các hợp chất liên quan được xác định dựa trên % diện tích tương đối của mỗi đỉnh so với tổng diện tích đỉnh của mẫu. Tổng lượng tạp chất là tổng lượng từng tạp chất riêng lẻ >LOD. Việc tính toán này là như sau:

$$\% \text{ Tạp chất (\% diện tích)} = \frac{\text{Diện tích}_{\text{tạp chất}}}{\text{Diện tích}_{\text{tổng}}} \times 100\%$$

trong đó:

Diện tích_{tạp chất} = Diện tích của từng đỉnh tạp chất riêng lẻ; và

Diện tích_{tổng} = Tổng diện tích tất cả các đỉnh >LOD bao gồm ceftolozane.

$$\text{Độ tinh khiết (\% diện tích)} = \frac{\text{Diện tích}_{\text{Ceftolozane}}}{\text{Diện tích}_{\text{Tổng}}} \times 100\%$$

trong đó:

Diện tích_{Ceftolozane} = Diện tích của đỉnh ceftolozane; và

Diện tích_{Tổng} = Tổng diện tích của tất cả các đỉnh $\geq$ LOD bao gồm ceftolozane.

$$\text{Tổng tạp chất (\% diện tích)} = 100 - \text{Độ tinh khiết (\% diện tích)}$$

Từng tạp chất riêng lẻ đã xác định được bằng hoặc cao hơn giới hạn định lượng (LOQ) (0,027% diện tích) được báo cáo. Từng tạp chất riêng lẻ chưa xác định được bằng hoặc lớn hơn 0,03% cũng được báo cáo.

Ví dụ 8: Làm đông khô ceftolozane dạng rắn

Chế phẩm ceftolozane vô trùng thích hợp để kết hợp với tazobactam để tạo ra được phẩm được bào chế dưới dạng bột đông khô từ ceftolozane sulfat chứa dạng rắn 2 bằng cách trộn được chất này với các tá dược vào trong dung dịch nước, lọc vô trùng dung dịch này, làm đông khô dung dịch này, sau đó nghiền, rây và đóng gói bột vô trùng đã đông khô này. Độ ổn định vật lý của dung dịch gộp ở các nồng độ khác nhau được đánh giá và nồng độ lên đến 150 mg ceftolozane ở dạng bazơ tự do/g dung dịch

được phát hiện thấy là phù hợp. Tất cả các mẻ đã đăng ký đều được bào chế bằng cách sử dụng nồng độ ceftolozane 150 mg/g trong dung dịch hỗn hợp và nồng độ này được đề xuất để sử dụng trong sản xuất thương mại. Độ tan của chế phẩm ceftolozane thu được được đánh giá ở khoảng nồng độ được đề xuất cho việc sản xuất, với sự có mặt của các tá dược được dự định để sử dụng trong chế phẩm ceftolozane để sử dụng trong dược phẩm. Đối với mỗi mẫu, tỷ lệ của thành phần có hoạt tính so với các thành phần không có hoạt tính được duy trì. Các mẫu được điều chỉnh đến độ pH=6,9, giữ ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C, và đánh giá hiện tượng kết tủa bất kỳ bằng mắt thường. Các kết quả được báo cáo trong Bảng 11.

Bảng 11: Thời gian kết tủa ceftolozane thay đổi theo nồng độ dung dịch, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C

Nồng độ ceftolozane sulfat, mg/g	Nồng độ ceftolozane ở dạng bazơ tự do, mg/g	Thời gian để kết tủa
200	174	2 giờ
189	165	<18 giờ
178	156	>24 giờ ¹⁾
172	150	>48 giờ
149	130	>24 giờ ^a

^{a)} Làn quan sát cuối cùng được thực hiện ở 24 giờ; không ghi nhận thấy dấu hiệu cho thấy sự kết tủa

Dựa trên các kết quả quan sát nêu trên, dung dịch gộp ceftolozane có nồng độ lên tới 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g dung dịch có thể được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C trong thời gian lên đến 48 giờ mà không ảnh hưởng đến độ tan của nó. Tính phù hợp của việc pha trộn với 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g dung dịch ở $10 \pm 2,5^\circ\text{C}$ được xác nhận trong quá trình sản xuất các mẻ trên quy mô phòng thí nghiệm, quy mô thử nghiệm và trên quy mô xử lý kỹ thuật. Tham chiếu đến Bảng 12 về số liệu về độ ổn định của dung dịch. Số liệu về độ tinh khiết trong Bảng 12 thu được khi sử dụng phương pháp HPLC cải tiến đã được mô tả trong Bảng 10. Một phần của sự cải tiến là chế phẩm pha động ban đầu chứa 75% pha động A và 25% pha động B. Chế phẩm này được chuyển sang 70% pha động A và 30% pha động B trong 30 phút sau đó chuyển sang 100% pha động B trong 30 phút nữa. 100% pha động B sau đó được giữ không đổi trong 25 phút, sau đó chế phẩm pha động được

chuyển ngược lại trong 0,1 phút sang điều kiện ban đầu là 75% pha động A và 25% pha động B. Việc cân bằng cột được tiến hành ở chế phẩm pha động ban đầu trong thời gian lên tới 110 phút, nhờ đó tạo ra tổng thời gian chạy HPLC là 110 phút. Giới hạn định lượng được xác định cho phương pháp có các điều kiện được mô tả ở trên là 0,015% và do đó, tất cả các tạp chất riêng lẻ xác định được bằng hoặc cao hơn 0,015% đều được báo cáo.

Nhiệt độ phối trộn $10 \pm 2,5^\circ\text{C}$ được hướng đến để giữ được độ tinh khiết của ceftolozane. Để xác nhận độ ổn định của dung dịch phối trộn, nghiên cứu được tiến hành trong đó ceftolozane được điều chế theo quy trình thương mại được đề xuất và được giữ ở $10 \pm 2,5^\circ\text{C}$ trong thời gian lên tới 2 ngày. Dung dịch này được lấy mẫu và được thí nghiệm về hiệu lực của ceftolozane và độ tinh khiết/tạp chất. Các kết quả được cung cấp trong Bảng 12. Số liệu cho thấy đặc điểm tạp chất của ceftolozane gần như không thay đổi so với ban đầu và không có hợp chất nào trong số các hợp chất riêng lẻ liên quan tăng lên quá 0,10%. Do đó, thời gian giữ tối đa 24 giờ được đề xuất cho quy trình thương mại này.

Bảng 12: Ảnh hưởng của thời gian giữ đến đặc điểm về độ tinh khiết/tạp chất của dung dịch gộp ceftolozane

Thời gian tính từ thời điểm phối trộn	t_0	4 giờ	18 giờ	24 giờ	Ngày 2
Độ tinh khiết tổng, %	98,7	98,8	98,6	98,6	98,7
Tổng lượng tạp chất, %	1,3	1,2	1,4	1,4	1,3

Dung dịch gộp ceftolozane được vô trùng bằng cách lọc vô trùng. Để sản xuất trên quy mô thương mại thông thường, dung dịch đã phối trộn trước hết được lọc qua bộ lọc làm giảm số lượng vi khuẩn sống, $0,45\ \mu\text{m}$, sau đó được lọc vô trùng lần lượt qua hai bộ lọc $0,22\ \mu\text{m}$ và tính nguyên vẹn màng lọc của các bộ lọc $0,22\ \mu\text{m}$ sẽ được đánh giá trong suốt quá trình sản xuất.

Thông qua một loạt các nghiên cứu cả trên thiết bị đông khô quy mô thử nghiệm và quy mô sản xuất thương mại, quy trình đông khô đã được phát triển và được chỉ ra là thích hợp: qua một khoảng nồng độ dung dịch, ở nhiều độ sâu nạp vào khác nhau trên khay đông khô, theo một dãy các tham số của chu trình đông khô, trong

nhiều thiết bị đông khô, trên cả quy mô thử nghiệm và quy mô thương mại và trong hai bộ thiết bị đông khô thương mại khác nhau.

Cụ thể, sáu thiết bị đông khô khác nhau (một thiết bị đông khô thử nghiệm và 5 thiết bị đông khô thương mại từ hai bộ thiết bị thương mại riêng) đã được sử dụng để tạo ra nguyên liệu ceftolozane chấp nhận được sử dụng nồng độ cao là 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g dung dịch, độ sâu nạp từ 1 đến 3 cm, và các thông số khác nhau của chu trình, bao gồm nhiệt độ làm khô sơ cấp và/hoặc thứ cấp cao là 40°C. Dựa trên các nghiên cứu này, việc làm đông lạnh sản phẩm đến ít nhất là từ -40 đến -45°C được đánh giá là phù hợp. Nhiệt độ làm khô sơ cấp cũng thường được thiết lập dựa trên nhiệt độ chuyển thủy tinh của dung dịch gộp đã đông lạnh để giảm thiểu việc bị phá vỡ. Tuy nhiên, đôi khi, việc bị phá vỡ có thể tránh được bằng cách sử dụng nhiệt độ làm khô sơ cấp được quy định bởi nhiệt độ nóng chảy hoàn toàn, so với nhiệt độ chuyển thủy tinh. Do đó, các nghiên cứu được tiến hành để kiểm tra hai nhiệt độ này chi tiết hơn, để xác định xem nhiệt độ nào kiểm soát việc tránh bị phá vỡ. Nhiều điều kiện và thiết bị làm đông khô khác nhau đã được chỉ ra là hiệu quả trong một khoảng các điều kiện đông khô. Do đó, chu trình đông khô được ưu tiên để tạo ra chế phẩm ceftolozane đông khô từ dung dịch chứa ceftolozane sulfat dạng rắn 2 có một hoặc nhiều đặc điểm sau: (1) nồng độ của dung dịch gộp không lớn hơn 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g, (2) độ sâu nạp không lớn hơn 3cm, (3) các tham số của chu trình bao gồm: làm đông lạnh đến ít nhất từ -40 đến -45°C, (4) làm khô đến không lớn hơn 40°C, (4) làm khô trong một bước hoặc nhiều bước và thiết lập áp suất buồng trong giai đoạn bắt đầu làm khô sơ cấp ở giá trị không lớn hơn 400 µbar.

Ví dụ 9: Dược phẩm ưu tiên chứa ceftolozane và tazobactam (“Sản phẩm ceftolozane/tazobactam đại diện”)

Dược phẩm chứa ceftolozane và tazobactam có thể thu được như được mô tả dưới đây. Sản phẩm ceftolozane/tazobactam đại diện được mô tả trong Bảng 14 dưới đây (ceftolozane và tazobactam để tiêm) dưới dạng sản phẩm kết hợp kháng khuẩn tiêm được chứa chất kháng khuẩn thuộc nhóm cephalosporin, ceftolozane sulfat và chất ức chế beta-lactamaza, tazobactam natri để dùng trong tĩnh mạch.

Bảng 13: Các tá dược được sử dụng trong chế phẩm ceftolozane

Thành phần	Chức năng	Lượng, mg/lọ	Nồng độ trong dung dịch truyền, %	Lý do truyền	Khoảng dữ liệu cơ sở cho các thành phần không có hoạt tính (IID)
Axit xitric	Chất tạo chelat	21	0,02	Được sử dụng để tránh việc mất màu và biến chất	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 alkyl hóa	600 ⁱ⁾ vừa đủ để điều chỉnh độ pH	0,60	Được sử dụng để điều chỉnh độ pH của dung dịch ceftolozane	0,29 đến 88%

i)

L-arginin được bổ sung vào nếu cần để đạt được độ pH=6,5 ± 0,5; 600 mg/lọ được xem là tổng lượng sản phẩm đại diện.

Bảng 14: Các chế phẩm đơn vị của ceftolozane/tazobactam để tiêm, 1000 mg/ 500 mg

Thành phần		Chức năng	Thành phần danh nghĩa mg/lọ
Chế phẩm ceftolozane ¹⁾	Ceftolozane sulfat (Dạng rắn 2)	Hoạt chất	1147
	Axit xitric, khan	Chất tạo chelat	21
	Natri clorua	Chất làm ổn định	487
	L-Arginin	Chất alkyl hóa	600 ²⁾ Vừa đủ để điều chỉnh độ pH
Tazobactam natri ³⁾		Hoạt chất	537
Nito		Chất trợ xử lý ⁱⁱ⁾	Lượng vừa đủ
Tổng khối lượng			2792

- 1) Lượng thực tế của chế phẩm ceftolozane sẽ thay đổi tùy theo hiệu lực đo được. Ceftolozane sulfat, 1147 mg, tương ứng với 1000 mg ceftolozane dạng bazơ tự do.
- 2) L-arginin được bổ sung vào khi cần để đạt được độ pH=6,5 ± 0,5; 600 mg/lọ được xem là tổng lượng sản phẩm đại diện.
- 3) Khối lượng thực tế của tazobactam natri sẽ thay đổi tùy theo hiệu lực đo được. Tazobactam natri 537 mg, tương ứng với 500 mg tazobactam dạng axit tự do
- 4) Phủ nitơ được áp dụng sau khi bột được phân tán vào lọ và trước khi đậy nắp.

Dung dịch nước thứ nhất chứa ceftolozane sulfat dạng 2 và các thành phần trong chế phẩm ceftolozane trong Bảng 13 được làm đông khô mà không có mặt tazobactam để tạo ra chế phẩm ceftolozane đông khô. Dung dịch nước thứ nhất này chứa ceftolozane sulfat và các tá dược cụ thể trong các chế phẩm ưu tiên, với lượng trên mỗi dạng liều đơn vị được đưa ra bởi các lượng và chức năng như được cung cấp trong Bảng 14. Tất cả các tá dược đều đạt tiêu chuẩn dược điển và điển hình cho dạng liều dược phẩm vô trùng, không cần xử lý thêm trước khi sử dụng trong dạng bào chế. Các tá dược này được sử dụng ở mức nằm trong khoảng đã xác định trong các sản phẩm đã được FDA chấp thuận khác như được mô tả trong cơ sở dữ liệu cho các thành phần không có hoạt tính (Inactive Ingredients Database - IID). Dung dịch thứ hai chứa axit tazobactam và natri bicacbonat được làm đông khô mà không có mặt ceftolozane để thu được chế phẩm tazobactam natri trong Bảng 14. Sau đó, chế phẩm tazobactam natri đã đông khô được trộn khô với chế phẩm ceftolozane đông khô chứa tazobactam natri và ceftolozane sulfat theo tỷ lệ khối lượng cung cấp 500 mg đương lượng axit tazobactam trên mỗi 1000 mg đương lượng ceftolozane hoạt tính.

Ví dụ 10: Hoàn nguyên chế phẩm ceftolozane/tazobactam trước khi dùng cho đối tượng

Chế phẩm ceftolozane/tazobactam của Ví dụ 9 được hoàn nguyên trước khi sử dụng trong tĩnh mạch (intravenous - IV). Theo một phương án của phương pháp điều trị, ngay trước khi tiêm cho bệnh nhân, một lọ nhỏ chứa 1500 mg ceftolozane và tazobactam, được hoàn nguyên bằng 20mL NaCl 0,9% (nước muối bình thường) và được pha loãng trong túi 80mL chứa nước vô trùng để tiêm đến tổng thể tích là 100mL.

Chế phẩm ceftolozane và tazobactam được hoàn nguyên theo quy trình như sau:

Lấy 1 lọ nhỏ đựng dạng liều đơn vị của ceftolozane/tazobactam, 1500 mg/lọ. Ghi vị trí và số đối tượng và thời gian và ngày pha chế vào các chỗ trống trên nhãn của lọ. Ceftolozane/tazobactam của Ví dụ 9 không chứa chất bảo quản kìm vi khuẩn. Kỹ thuật vô trùng phải được tuân thủ khi pha chế dung dịch truyền.

Hoàn nguyên vô trùng lọ đã đông khô đựng dạng liều đơn vị của ceftolozane/tazobactam đã đông khô, 1500 mg bằng 10 ml nước để tiêm hoặc natri clorua 0,9% để tiêm, USP (nước muối thông thường) và lắc nhẹ để hòa tan. Thể tích cuối cùng xấp xỉ 11,4 mL. Nồng độ thu được xấp xỉ 132 mg/mL.

Bằng cách sử dụng kỹ thuật vô trùng, hút toàn bộ các thành phần (xấp xỉ 11,4 mL) trong lọ đã hoàn nguyên bằng cách sử dụng xylanh và đưa nó vào túi truyền chứa 100 mL natri clorua 0,9% để tiêm, USP (nước muối thông thường) hoặc dung dịch dextroza 5% dùng để tiêm, USP. Phải đảm bảo toàn bộ thể tích trong lọ đã hoàn nguyên được đưa vào túi truyền.

Lắc xoáy nhẹ các thành phần trong túi IV để đảm bảo việc trộn hoàn toàn và hòa tan thuốc. Thể tích cuối cùng của dạng liều đơn vị của ceftolozane/tazobactam đã pha loãng của Ví dụ 9 để truyền sẽ là ~111 ml. Toàn bộ thành phần của túi truyền chứa ceftolozane/tazobactam được sử dụng cho từng bệnh nhân. Điều này có nghĩa là dây truyền được xối sạch bằng nước muối sinh lý vô trùng để sử dụng hoàn toàn liều thích hợp).

Kiểm tra không khí dư trong túi truyền, các tạp nhiễm nhìn thấy bằng mắt thường và việc bị rò rỉ. Dung dịch đã pha loãng phải trong suốt.

Khi hoàn nguyên bằng nước vô trùng để tiêm hoặc natri clorua 0,9% để tiêm (nước muối thông thường), dung dịch ceftolozane/tazobactam trong lọ thuốc có thể được giữ trong 1 giờ trước khi chuyển sang và pha loãng trong túi đựng dịch truyền.

Sau khi pha loãng dung dịch này bằng nước muối thông thường hoặc dextroza 5%, dung dịch ceftolozane/tazobactam thu được từ chế phẩm ceftolozane/tazobactam của Ví dụ 9 ổn định trong 24 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 10 ngày khi được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C (từ 36 đến 46°F).

Ví dụ 11: Nhiệt độ nóng chảy của ceftolozane sulfat dạng 2

Thí nghiệm xác định nhiệt độ nóng chảy được tiến hành cho ceftolozane sulfat dạng 2 sử dụng thiết bị đo nhiệt độ nóng chảy SRS Optimelt. Vanilin và phenaxetin đã được chứng nhận SRS được sử dụng để xác thực hiệu quả của hệ thống. Việc quét nhiệt độ từ 100°C đến 400°C được thực hiện đối với ceftolozane sulfat. Nguyên liệu phân hủy trước khi nóng chảy. Sự phân hủy, như được thể hiện bằng sự thay đổi màu đặc trưng, xuất hiện bắt đầu ở nhiệt độ ở khoảng 170°C.

Ví dụ 12: TGA và DSC của ceftolozane sulfat dạng 2

Biểu đồ nhiệt của phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric analysis - TGA) và phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) lần lượt được thể hiện trên Fig.3 và Fig.4. Sự hao hụt khối lượng ban đầu là 6,8% quan sát được trên biểu đồ nhiệt TGA từ nhiệt độ ban đầu đến 181°C là phù hợp với hàm lượng nước và lượng isopropanol dư có trong ceftolozane sulfat, lô 440637 0004 2. Việc phân tích biểu đồ nhiệt ở nhiệt độ trên 181°C cho thấy ceftolozane sulfat chắc chắn đã bị phân hủy trên nhiệt độ này. Biểu đồ nhiệt DSC có vùng thu nhiệt rộng với cực tiểu ở khoảng 105,49°C. Vùng tỏa nhiệt tiếp theo trong biểu đồ nhiệt là dấu hiệu cho thấy có sự phân hủy, điều này phù hợp với kết quả quan sát được trong thí nghiệm đo nhiệt độ nóng chảy.

Ví dụ 13: Độ hút ẩm của ceftolozane sulfat dạng 2

Độ hút ẩm của ceftolozane sulfat, dạng 2 được đánh giá bằng cách sử dụng máy phân tích độ hấp thụ ẩm nội tại SMS DVS, được trang bị đầu dò Rotronic đã hiệu chuẩn. Nhiệt độ được duy trì ở 25°C và nguyên liệu này được cho tiếp xúc với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0 đến 90%. Ceftolozane sulfat thể hiện sự hấp thụ nước liên tục trong toàn bộ chu trình với tổng mức hấp phụ là 23% ở độ ẩm tương đối 90%, điều này cho thấy ceftolozane sulfat là một chất hút ẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất ceftolozane sulfat ở dạng rắn mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9 và 17,7.
2. Hợp chất ceftolozane sulfat ở dạng rắn theo điểm 1, trong đó hợp chất này tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} và 802 cm^{-1} .
3. Hợp chất ceftolozane sulfat ở dạng rắn theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, vùng thu nhiệt trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có cực tiểu ở khoảng 105°C .
4. Hợp chất ceftolozane sulfat ở dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, phép phân tích nhiệt trọng (TGA) có mức hao hụt khối lượng khoảng 6,8% trong khoảng từ 25 đến 181°C .
5. Hợp chất ceftolozane sulfat ở dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ:
 - a. vùng thu nhiệt trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có cực tiểu ở khoảng 105°C ;
 - b. phép phân tích nhiệt trọng (TGA) có mức hao hụt khối lượng khoảng 6,8% trong khoảng từ 25 đến 181°C ; và
 - c. các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} và 2953 cm^{-1} .
6. Dược phẩm chứa ceftolozane sulfat dạng rắn mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9 và 17,7.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó ceftolozane sulfat tạo ra các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở khoảng 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} và 2953 cm^{-1} .
8. Dược phẩm theo điểm 6 hoặc 7, trong đó dược phẩm này còn chứa ceftolozane sulfat ở dạng rắn tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 12,4, 16,4, 22,6, 25,1 và 28,0.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó dược phẩm này còn chứa tazobactam.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 9, trong đó dược phẩm này còn chứa tá dược được dụng.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó tá dược được dụng này được chọn từ nhóm bao gồm: natri clorua, L-arginin, axit xitric và hỗn hợp của chúng.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 11, trong đó ceftolozane sulfat này khác biệt ở một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

- a. vùng thu nhiệt trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có cực tiểu ở khoảng 105°C ;
- b. phép phân tích nhiệt trọng (TGA) có mức hao hụt khối lượng khoảng 6,8% trong khoảng từ 25 đến 181°C ; và
- c. các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} và 2953 cm^{-1} .

13. Dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn, mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\text{ theta} \pm 0,2$) bằng $4,4$, $8,8$, $11,0$, $14,9$ và $17,7$ với nước, natri clorua và L-arginin để tạo ra dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước để tạo ra chế phẩm ceftolozane đông khô chứa ceftolozane sulfat.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó chu trình đông khô khác biệt ở một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

- a. nồng độ của dung dịch gộp không lớn hơn 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g,
- b. độ sâu nạp không lớn hơn 3 cm ,

- c. làm đông lạnh đến ít nhất là -40°C trong chu trình đông khô,
- d. làm khô đến nhiệt độ không vượt quá 40°C , và
- e. làm khô một bước hoặc nhiều bước và thiết lập áp suất buồng trong giai đoạn bắt đầu làm khô sơ cấp ở giá trị không lớn hơn 400 μbar .

15. Dược phẩm theo điểm 13 hoặc 14, trong đó dược phẩm này còn chứa tazobactam.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 15, trong đó dược phẩm này thu được bằng quy trình còn bao gồm bước kết hợp chế phẩm ceftolozane đông khô với tazobactam trong hỗn hợp liều cố định để cung cấp khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính trong dược phẩm.

17. Dược phẩm chứa chế phẩm ceftolozane đã đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- a. kết hợp ceftolozane sulfat ở dạng rắn tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các nhiễu xạ ở các góc ($2\theta \pm 0,2$) bằng 4,4, 8,8, 11,0, 14,9 và 17,7 với nước để tạo ra dung dịch nước; và
- b. làm đông khô dung dịch nước để tạo ra chế phẩm ceftolozane đông khô chứa ceftolozane sulfat.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó dung dịch nước ở bước (b) còn chứa tazobactam.

19. Dược phẩm theo điểm 17 hoặc 18, trong đó dược phẩm này chứa tazobactam natri.

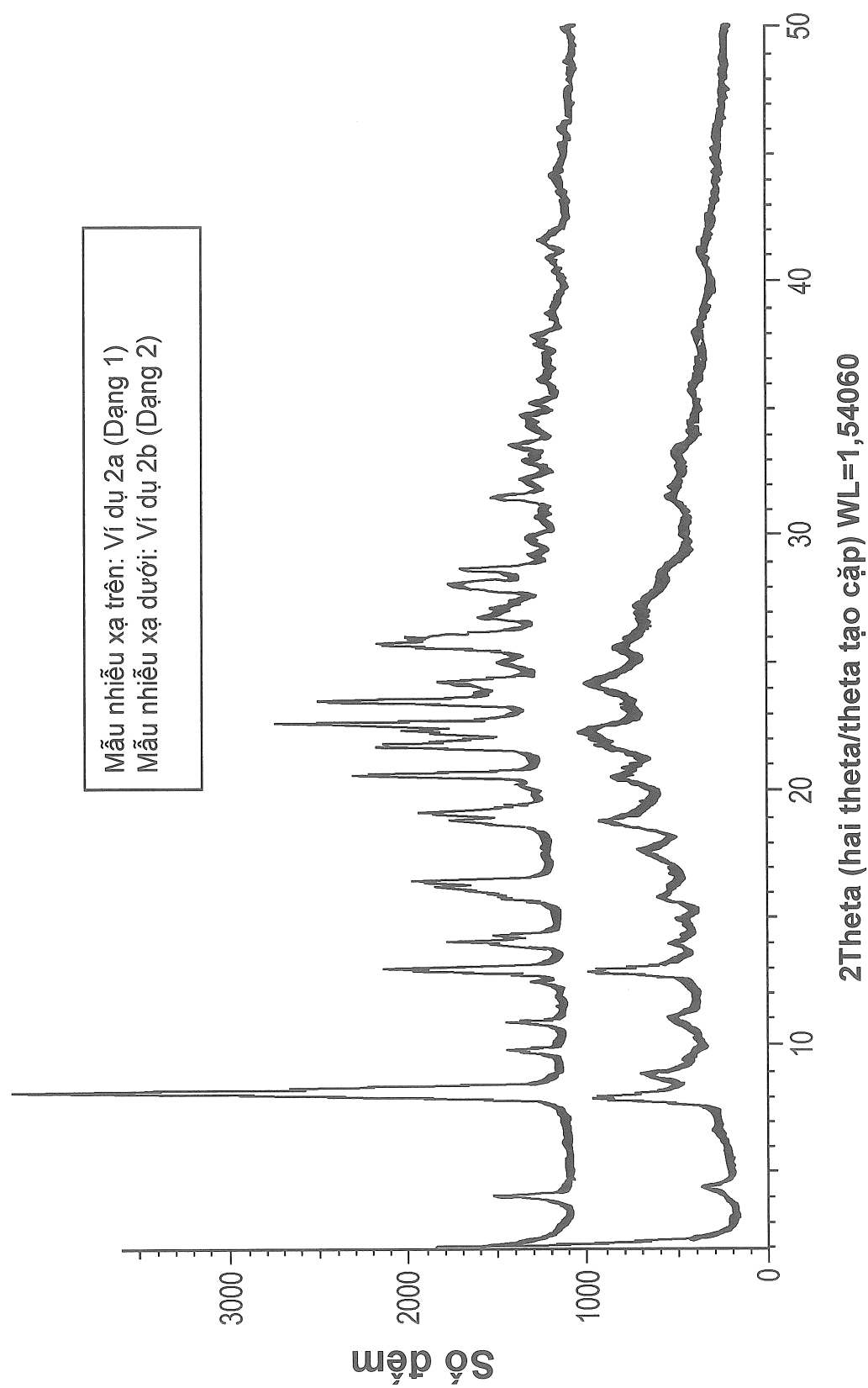
20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 19, trong đó dung dịch nước ở bước (b) được làm đông khô khi không có mặt tazobactam.

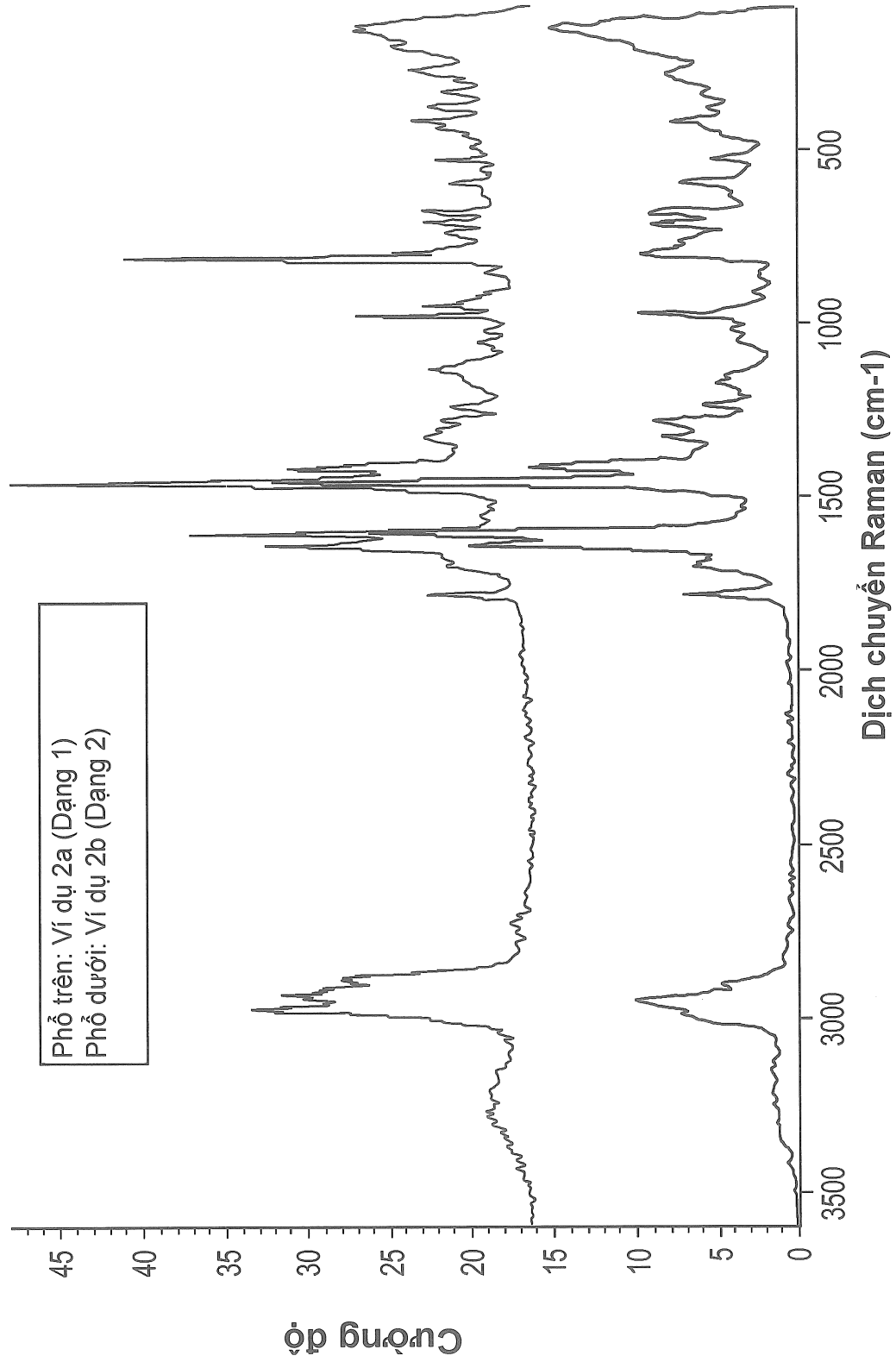
21. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 20, trong đó dược phẩm này chứa ceftolozane sulfat với lượng cung cấp khoảng 1000 mg ceftolozane hoạt tính.

22. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 21, trong đó dược phẩm này còn chứa khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính.
23. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 22, trong đó dược phẩm này chứa ceftolozane hoạt tính và tazobactam hoạt tính, và ceftolozane sulfat có mặt với lượng tạo ra 1000 mg ceftolozane hoạt tính trên mỗi 500 mg tazobactam hoạt tính.
24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 21, trong đó dược phẩm này chứa ceftolozane và hợp chất ức chế beta-lactamaza.
25. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 24, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1000 mg ceftolozane hoạt tính và 500 mg tazobactam hoạt tính.
26. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó dược phẩm này thu được bằng quy trình còn bao gồm bước kết hợp chế phẩm ceftolozane đông khô với tazobactam trong hỗn hợp liều cố định để cung cấp khoảng 500 mg tazobactam hoạt tính trên mỗi 1000 mg ceftolozane hoạt tính trong dược phẩm.
27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dược phẩm này chứa tazobactam natri.
28. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dược phẩm này chứa tinh thể tazobactam.
29. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dung dịch nước được làm đông khô ở bước (b) bằng chu trình đông khô khác biệt ở một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:
- a. nồng độ dung dịch gộp không lớn hơn 150 mg ceftolozane dạng bazơ tự do/g,
 - b. độ sâu nạp không lớn hơn 3 cm,
 - c. làm đông lạnh đến ít nhất là -40°C trong chu trình đông khô,
 - d. làm khô đến nhiệt độ không vượt quá 40°C , và
 - e. làm khô trong một bước hoặc nhiều bước và thiết lập áp suất buồng trong giai đoạn bắt đầu làm khô sơ cấp ở giá trị không lớn hơn 400 μbar .

30. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 26, khác biệt ở một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

- a. vùng thu nhiệt trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có cực tiểu ở khoảng 105°C ;
- b. phép phân tích nhiệt trọng (TGA) có mức hao hụt khối lượng khoảng 6,8% trong khoảng từ 25 đến 181°C ; và
- c. các đỉnh dịch chuyển Raman ($\pm 5\text{ cm}^{-1}$) ở 151 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 802 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} và 2953 cm^{-1} .

**Fig. 1**

**Fig. 2**

Biểu đồ nhiệt TGA của dạng ceftolozane sulfat

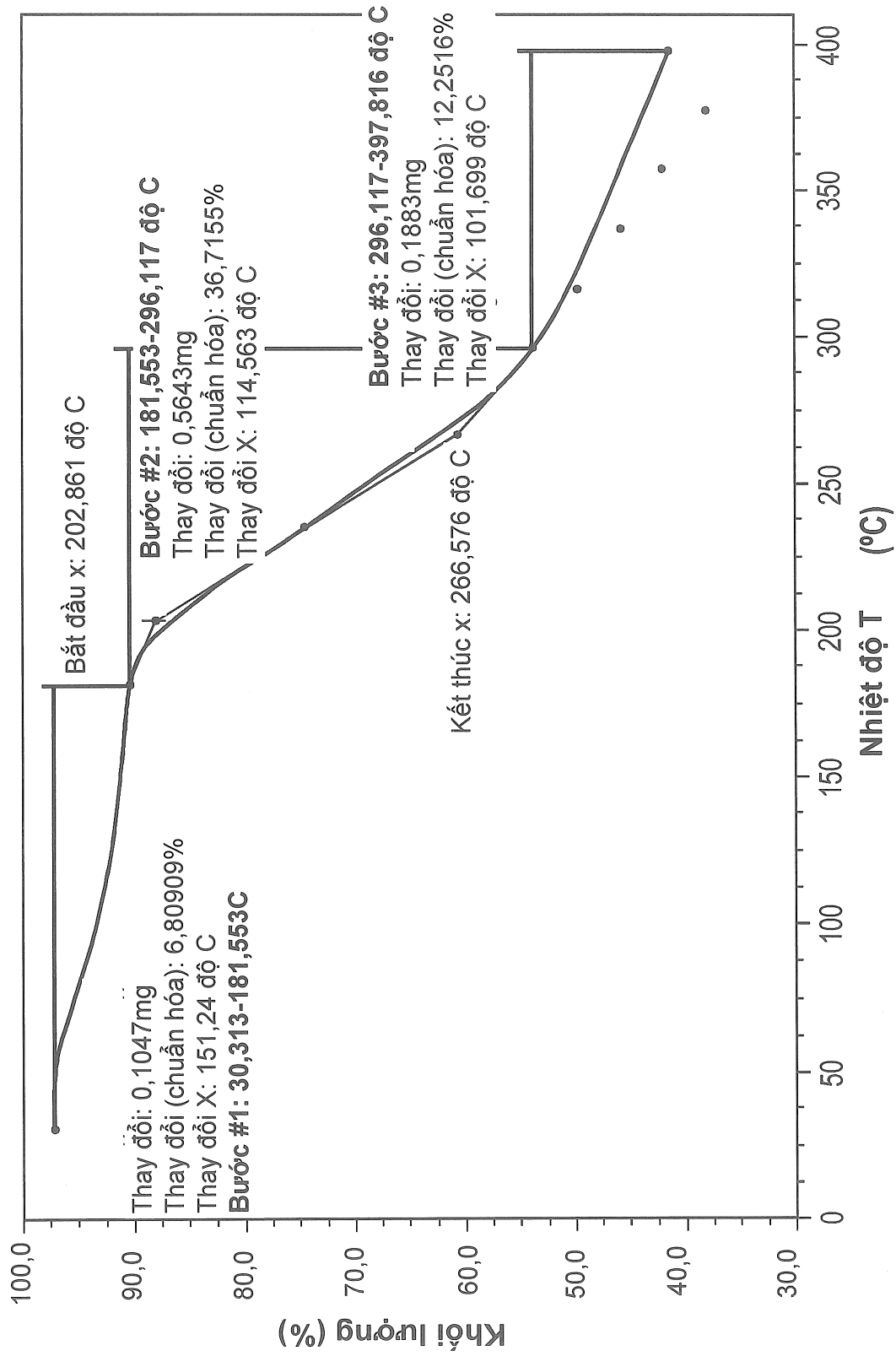


Fig. 3

Biểu đồ nhiệt DSC của Cefotolozane sulfat dạng 2

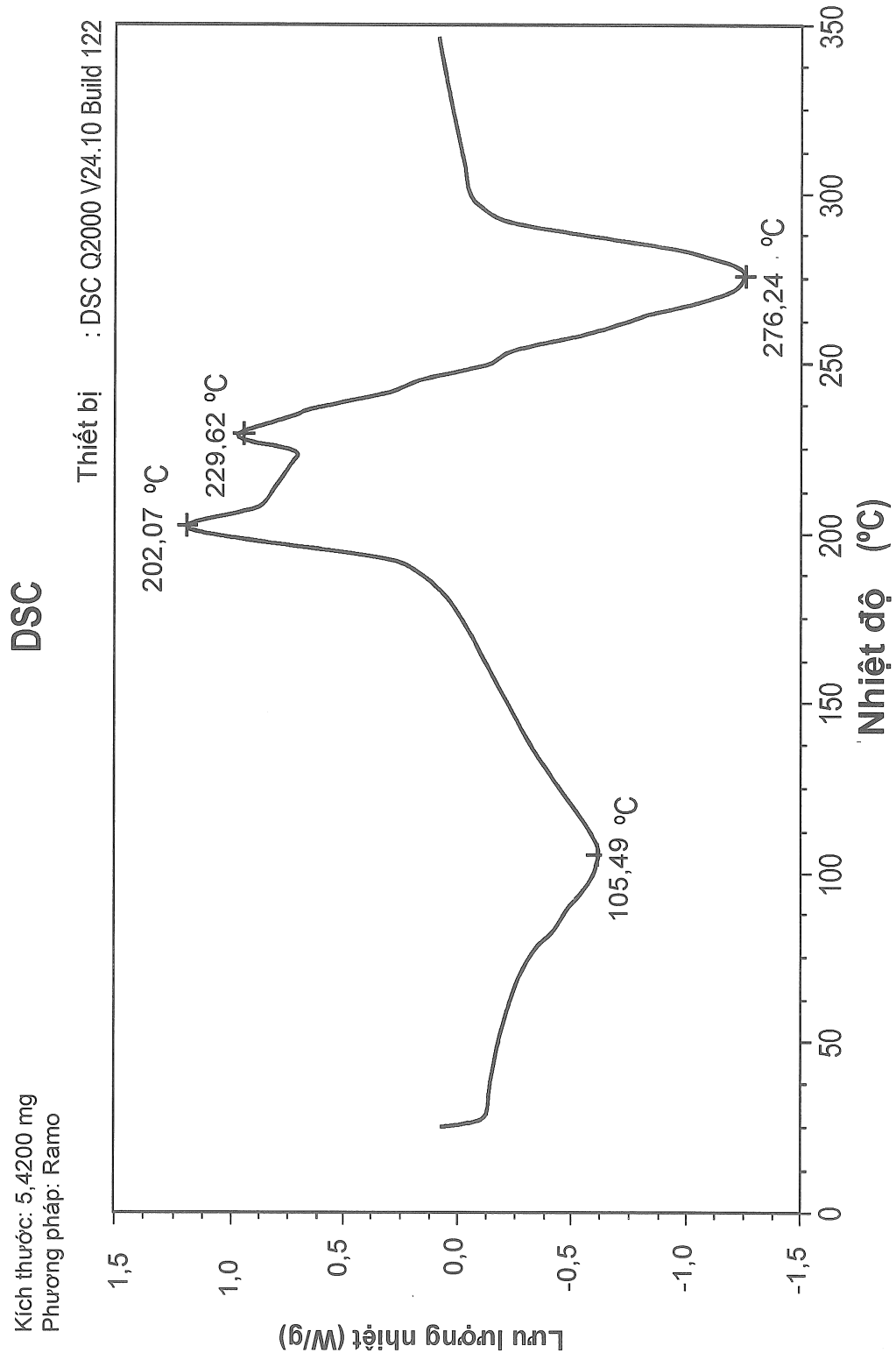


Fig. 4

**Đồ thị đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp độ ẩm của ceftolozane sulfat
(chuyển hóa lẫn nhau của các dạng rắn, dạng 1 và dạng 2)**

Đồ thị đẳng nhiệt DVS

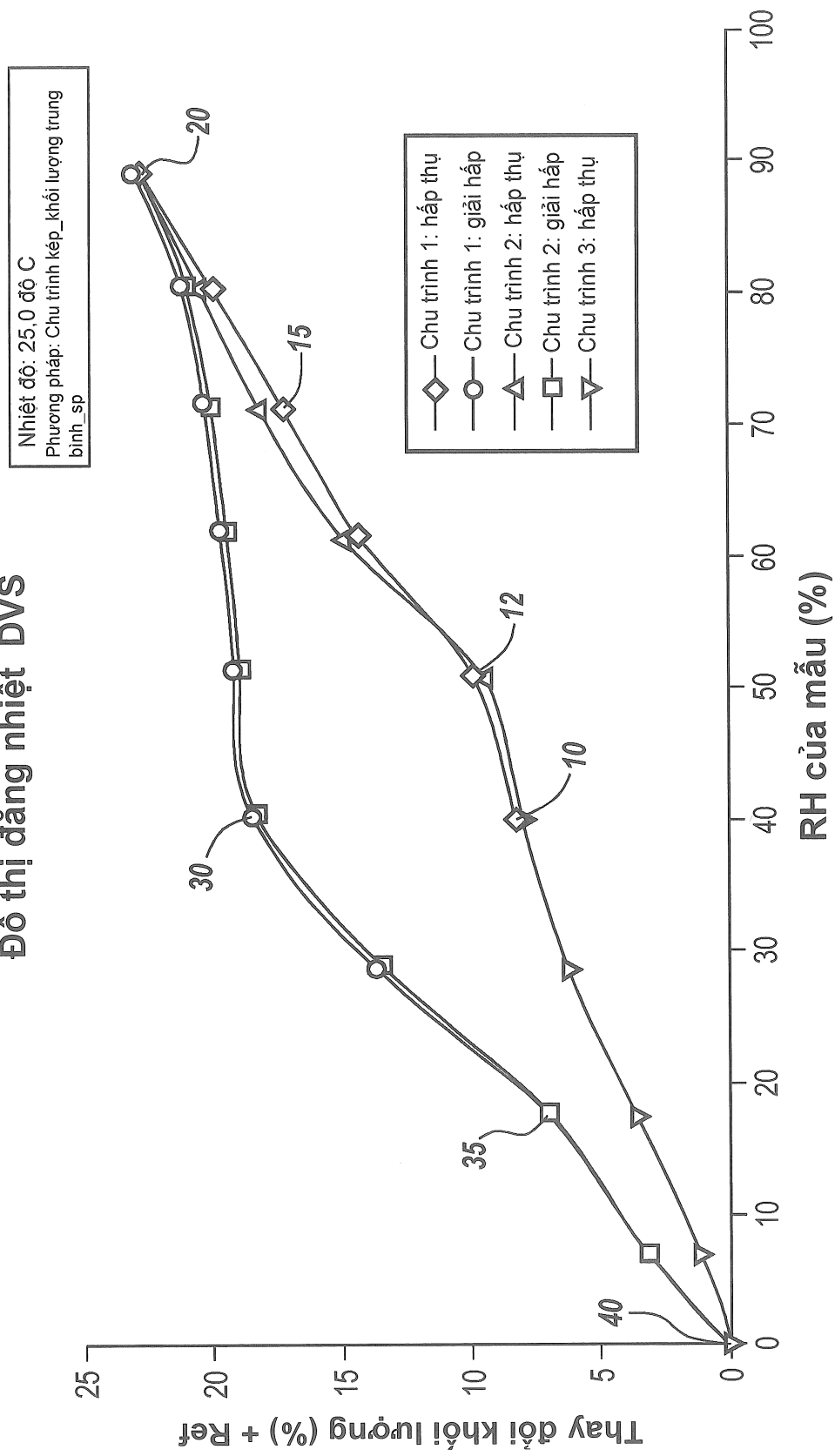


Fig. 5