



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0039408

(51)⁷ A61K 31/69; A61P 31/04; A61K 31/546 (13) B

-
- (21) 1-2019-05408 (22) 05/03/2018
(86) PCT/US2018/020968 05/03/2018 (87) WO 2018/165048 13/09/2018
(30) 62/467,750 06/03/2017 US; 62/467,752 06/03/2017 US; 62/564,989 28/09/2017 US;
62/564,990 28/09/2017 US
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/08/2020 389
(73) Everest Medicines (Singapore) Pte. Ltd. (SG)
30 Cecil Street #19-08, Prudential Tower, Singapore (049712), Singapore
(72) BURNS, Christopher J. (US); PEVEAR, Daniel C. (US); XERRI, Luigi (US);
HENKEL, Timothy (US); MCGARRY, Daniel (US); ROSEN, Lawrence (US);
BRENNER, Gerald (US); ARLIN, Jean-Baptiste (FR); FERNANDEZ CASARES,
Ana (ES).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) DẠNG RẮN VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA CHẤT ỨC CHẾ BETA-LACTAMAZA

(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic. Theo một số phương án, dạng tinh thể này được bào chế để điều trị cho đối tượng cần điều trị mắc sự lây nhiễm vi khuẩn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất chứa bo, dạng đa hình, các chế phẩm và ứng dụng của chúng làm chất ức chế enzym beta-lactamaza và làm chất kháng khuẩn kết hợp với chất kháng sinh beta-lactam.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

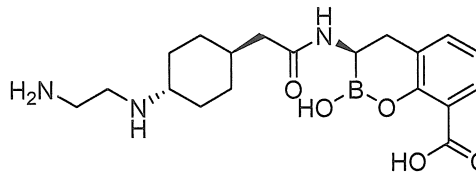
Chất kháng sinh là thuốc hiệu quả nhất để điều trị bệnh lây nhiễm vi khuẩn. Chúng được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng vì có tác dụng kháng khuẩn tốt với ít tác dụng phụ. Trong số chúng, lớp beta-lactam của các chất kháng sinh (ví dụ, penixilin, xephalosporin, monobactam và carbapenem) được ưu tiên vì tác dụng của chúng là diệt khuẩn và đích của chúng không có mặt ở các tế bào của sinh vật có nhân điển hình với độc tính thấp hợp lý.

Để chống lại công hiệu của các beta-lactam khác nhau, các vi khuẩn đã tiến hóa để sản xuất các biến thể của các enzym khử hoạt beta-lactam được gọi là beta-lactamaza, và có khả năng chia sẻ công cụ này cả ở liên loài và nội loài theo cả chiều dọc và chiều ngang. Các beta-lactamaza này được phân loại là gốc “serin” hoặc “metallo”, một cách tương ứng, dựa trên sự có mặt của serin hoặc kẽm quan trọng ở vị trí có hoạt tính enzym. Sự kích thích, chọn lọc và lan rộng nhanh chóng của cơ chế kháng này của vi khuẩn có thể làm hạn chế một cách nghiêm trọng các tùy chọn điều trị của toàn bộ lớp beta-lactam ở bệnh viện và trong cộng đồng. Có nhu cầu đối với các chất trị liệu hiệu quả và an toàn mà có thể điều trị các lây nhiễm có tính kháng này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa chất mang chứa nước.

Theo một số phương án của dược phẩm, chất mang chứa nước là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 9.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 6.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm được bào chế dưới dạng bột để hoàn nguyên.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm thích hợp để tiêm ngay khi được hoàn nguyên với chất mang chứa nước.

Theo một số phương án của dược phẩm, chất mang chứa nước là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 17, trong đó dược phẩm này ổn định ở nhiệt độ khoảng $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ trong ít nhất 12 tháng.

Theo một số phương án của dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó, là tinh thể.

Theo một số phương án của dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic tinh thể là ở dạng dihydroclorua hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án của dược phẩm, dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic tinh thể là ở dạng monohydrat solvat.

Theo một số phương án của dược phẩm, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 2.

Theo một số phương án của dược phẩm, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 3.

Theo một số phương án của dược phẩm, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $20,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $27,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Theo một số phương án của dược phẩm, mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $25,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm chứa khoảng 500 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, solvat, hoặc muối và solvat được dùng của nó.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm chứa khoảng 750 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, solvat, hoặc muối và solvat được dùng của nó.

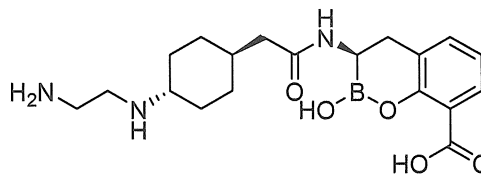
Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm chứa khoảng 2 g cefepime.

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số ví dụ của phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn, dược phẩm được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch (IV).

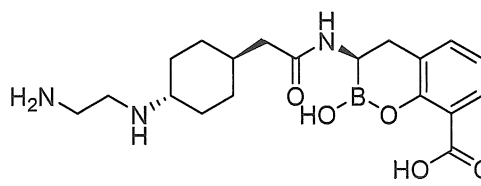
Theo một số ví dụ của phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn, khoảng thời gian truyền của dược phẩm là khoảng 2 giờ.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



HO-C(=O), muối được dùng, solvat, hoặc muối và solvat được dùng của nó.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



HO-C(=O) dihydroclorua hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic là ở dạng monohydrat solvat.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 2.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 3.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $20,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $27,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $25,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic là khan.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 8.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, dạng tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,5^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $27,3^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Theo một số phương án của dạng kết tinh, mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,8^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,6^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,3^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,3^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,3^{\circ}\pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là dược phẩm chứa:

(i) dạng kết tinh được bộc lộ trong bản mô tả này, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa chất mang chứa nước.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 6.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm được bào chế dưới dạng bột để hoàn nguyên.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm thích hợp để tiêm ngay khi được hoàn nguyên với chất mang chứa nước.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin.

Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu mới của sáng chế được nêu cụ thể trong các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Để hiểu rõ hơn các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế, tham chiếu đến phần mô tả chi tiết sau đây, phần mô tả chi tiết này đưa ra các phương án minh họa, trong đó các nguyên lý của sáng chế được sử dụng, và các hình vẽ đính kèm, trong đó:

FIG. 1A thể hiện giá trị độ hòa tan của Hợp chất 1-dihydroclorua trong hỗn hợp IPA/nước ở nhiệt độ 5, 25, 40, và 50°C dưới dạng hàm của hàm lượng IPA/nước.

FIG. 1B thể hiện giá trị độ hòa tan của Hợp chất 1-dihydroclorua trong hỗn hợp IPA/nước dưới dạng hàm của nhiệt độ.

FIG. 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 1 ở nhiệt độ trong phòng.

FIG. 3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được mô phỏng từ số liệu tinh thể đơn cho Dạng 1 được thu gom ở 100K.

FIG. 4 thể hiện biểu đồ nhiệt TGMS (với tốc độ gia nhiệt bằng 10°C/phút) của Dạng 1.

FIG. 5 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC (với tốc độ gia nhiệt bằng 10°C/phút) của Dạng 1.

FIG. 6 thể hiện đường đẳng nhiệt DVS của Dạng 1.

FIG. 7 thể hiện biểu đồ nhiễu xạ XRPD xếp chồng của Hợp chất 1-dihydroclorua theo sự biến đổi RH (độ ẩm tương đối).

FIG. 8 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 2 ở nhiệt độ trong phòng.

FIG. 9 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng 2.

FIG. 10A thể hiện sự thay đổi khối lượng được ghi dưới dạng hàm của mức độ ẩm tương đối. Các mẫu rắn của Dạng 2 được ủ ở giá trị độ ẩm tương đối đã nêu ở nhiệt độ 25°C trong khi sự thay đổi khối lượng được ghi liên tục.

FIG. 10B thể hiện sự thay đổi khối lượng được ghi dưới dạng hàm của mức độ ẩm tương đối. Tốc độ biến đổi được tính toán và được vẽ đồ thị so với giá trị độ ẩm

tương đối (từ phần tuyến tính của đường cong của FIG. 10A). Hệ số hồi quy của đường thẳng này là 0,9995.

FIG. 11 thể hiện hàm lượng nước của Hợp chất 1-dihydroclorua sau khi ủ ở các nhiệt độ và điều kiện RH khác nhau.

FIG. 12 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 3.

FIG. 13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 4.

FIG. 14 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 5.

FIG. 15 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom cho Dạng 6.

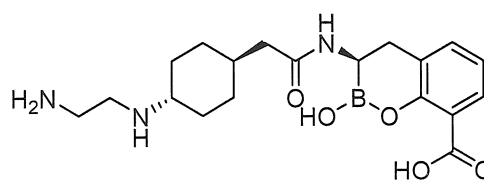
Mô tả chi tiết sáng chế

Được bộc lộ trong bản mô tả này là dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là được phẩm chứa dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó.

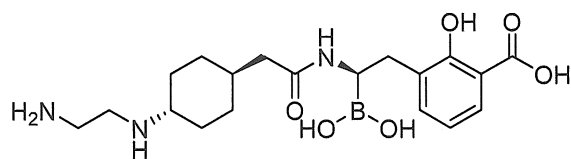
Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là được phẩm chứa dạng rắn của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic là như được thể hiện trong cấu trúc dưới đây:



HO-C(=O). Theo một số phương án, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic còn được gọi là Hợp chất 1. Theo một số

phương án, Hợp chất 1 tồn tại ở trạng thái cân bằng giữa dạng vòng “kín” (như được thể hiện trên đây) và dạng không vòng “hở”:



. Theo một số phương án, Hợp chất 1 kết hợp thành dime, trime nội phân tử, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, Hợp chất 1 là ở dạng muối được dụng. Theo một số phương án, muối được dụng là muối hydroclorua. Theo một số phương án, muối được dụng là muối dihydroclorua. Theo một số phương án, Hợp chất 1 là ở dạng solvat được dụng. Solvat chứa lượng theo tỷ lượng hoặc không theo tỷ lượng của dung môi, và, theo một số phương án, được tạo ra trong quá trình kết tinh với các dung môi được dụng như nước hoặc dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi không được liên kết cộng hóa trị với Hợp chất 1. Theo một số phương án, dung môi được liên kết cộng hóa trị với Hợp chất 1. Hydrat được tạo ra khi dung môi là nước, hoặc alcolat được tạo ra khi dung môi là rượu. Nhìn chung, dạng solvat hóa được xem là tương đương với dạng không được solvat hóa cho các mục đích của các hợp chất và phương pháp được đưa ra trong bản mô tả này. Theo một số phương án, solvat được dụng là monohydrat solvat.

Dạng kết tinh

Được bộc lộ trong bản mô tả này là dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 1. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 2. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 3. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 4. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 5. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng 6.

Dạng 1

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 được điều chế thành dạng kết tinh tinh khiết và ổn định (Dạng 1) trong các điều kiện có kiểm soát. Theo một số phương án, Dạng 1 là dạng monohydrat của muối dihydroclorua của Hợp chất 1. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 1 về cơ bản

giống như được thể hiện trên FIG. 2, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 1. Theo một số phương án, mẫu nhiều xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 1 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 3. Mẫu nhiều xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên FIG. 2 về cơ bản giống như mẫu nhiều xạ bột tia X (XRPD) được thể hiện trên FIG. 3.

Bảng 1

2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]	2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
7,0	12,54	19	28,6	3,12	25
8,6	10,29	25	28,8	3,09	13
10,5	8,39	88	29,6	3,02	21
11,2	7,93	12	30,1	2,97	14
12,7	6,96	42	30,3	2,94	17
13,1	6,73	12	31,2	2,87	12
13,6	6,50	17	31,4	2,85	14
14,1	6,28	16	31,5	2,84	13
14,9	5,93	30	31,9	2,80	18
16,1	5,51	68	32,7	2,73	16
16,9	5,24	18	32,8	2,73	15
17,2	5,15	11	33,0	2,71	27
17,6	5,02	14	33,4	2,68	15
18,9	4,69	52	33,6	2,66	12
19,3	4,60	100	33,8	2,65	18
20,2	4,39	42	34,2	2,62	13
20,6	4,31	46	34,4	2,60	12
21,2	4,19	15	34,7	2,58	14
21,7	4,09	17	35,0	2,56	13
22,1	4,03	23	35,7	2,51	16
22,6	3,93	20	36,1	2,48	9
22,9	3,88	45	36,4	2,47	10
23,7	3,75	88	36,6	2,45	18
24,6	3,61	27	36,8	2,44	8
25,0	3,56	34	37,2	2,41	8
25,6	3,48	42	37,5	2,40	23
25,9	3,44	34	37,7	2,39	7
26,1	3,41	34	38,0	2,37	7
26,5	3,37	20	38,2	2,36	7
26,7	3,33	25	38,6	2,33	16
26,9	3,32	19	39,1	2,30	7
27,7	3,22	16	39,6	2,28	19
28,1	3,17	26	39,9	2,26	12

Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X mà bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng được chọn từ các đỉnh ở khoảng $7,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng

10,5°±0,1° 2θ, khoảng 14,1°±0,1° 2θ, khoảng 18,9°±0,1° 2θ, khoảng 20,2°±0,1° 2θ, khoảng 23,7°±0,1° 2θ, khoảng 24,6°±0,1° 2θ, khoảng 25,6°±0,1° 2θ, khoảng 27,7°±0,1° 2θ, và khoảng 29,6°±0,1° 2θ. Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng 7,0°±0,1° 2θ, khoảng 14,1°±0,1° 2θ, khoảng 20,2°±0,1° 2θ, khoảng 24,6°±0,1° 2θ, và khoảng 27,7°±0,1° 2θ. Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng 10,5°±0,1° 2θ, khoảng 18,9°±0,1° 2θ, khoảng 23,7°±0,1° 2θ, khoảng 25,6°±0,1° 2θ, và khoảng 29,6°±0,1° 2θ. Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng 10,5°±0,1° 2θ, khoảng 12,7°±0,1° 2θ, khoảng 16,1°±0,1° 2θ, khoảng 18,9°±0,1° 2θ, khoảng 19,3°±0,1° 2θ, khoảng 20,2°±0,1° 2θ, khoảng 20,6°±0,1° 2θ, khoảng 22,9°±0,1° 2θ, khoảng 23,7°±0,1° 2θ, và khoảng 25,6°±0,1° 2θ. Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng 10,5°±0,1° 2θ, khoảng 12,7°±0,1° 2θ, khoảng 14,9°±0,1° 2θ, khoảng 16,1°±0,1° 2θ, khoảng 18,9°±0,1° 2θ, khoảng 19,3°±0,1° 2θ, khoảng 20,2°±0,1° 2θ, khoảng 20,6°±0,1° 2θ, khoảng 22,9°±0,1° 2θ, khoảng 23,7°±0,1° 2θ, khoảng 25,0°±0,1° 2θ, khoảng 25,6°±0,1° 2θ, khoảng 25,9°±0,1° 2θ, và khoảng 26,1°±0,1° 2θ. Theo một số phương án, Dạng 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng 8,6°±0,1° 2θ, khoảng 10,5°±0,1° 2θ, khoảng 12,7°±0,1° 2θ, khoảng 14,9°±0,1° 2θ, khoảng 16,1°±0,1° 2θ, khoảng 18,9°±0,1° 2θ, khoảng 19,3°±0,1° 2θ, khoảng 20,2°±0,1° 2θ, khoảng 20,6°±0,1° 2θ, khoảng 22,1°±0,1° 2θ, khoảng 22,6°±0,1° 2θ, khoảng 22,9°±0,1° 2θ, khoảng 23,7°±0,1° 2θ, khoảng 24,6°±0,1° 2θ, khoảng 25,0°±0,1° 2θ, khoảng 25,6°±0,1° 2θ, khoảng 25,9°±0,1° 2θ, khoảng 26,1°±0,1° 2θ, khoảng 26,5°±0,1° 2θ, khoảng 26,7°±0,1° 2θ, khoảng 28,1°±0,1° 2θ, khoảng 28,6°±0,1° 2θ, khoảng 29,6°±0,1° 2θ, khoảng 33,0°±0,1° 2θ, và khoảng 37,5°±0,1° 2θ.

Dạng 2

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 có thể được điều chế thành dạng kết tinh tinh khiết và ổn định (Dạng 2) trong các điều kiện có kiểm soát. Theo một số phương án, Dạng 2 là dạng khan của muối dihydroclorua của Hợp chất 1. Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 2 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 8, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]	2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
7,3	12,17	84	28,2	3,16	17
8,7	10,11	23	28,6	3,12	22
10,8	8,21	81	28,9	3,09	28
11,2	7,86	33	29,3	3,04	31
12,9	6,87	47	30,2	2,96	17
13,5	6,56	20	30,4	2,94	24
13,8	6,42	20	30,6	2,92	16
14,5	6,09	32	31,2	2,86	32
15,2	5,84	23	31,7	2,82	17
15,9	5,56	45	31,8	2,81	18
16,3	5,42	63	32,2	2,78	31
16,6	5,34	100	32,3	2,77	32
17,2	5,15	22	32,6	2,75	20
17,5	5,06	18	33,3	2,69	28
18,0	4,91	26	33,5	2,67	20
19,2	4,62	56	34,1	2,63	25
19,6	4,54	64	34,5	2,60	19
19,7	4,50	79	34,8	2,57	22
20,5	4,32	44	35,1	2,55	13
21,1	4,20	95	35,3	2,54	14
21,4	4,15	26	35,6	2,52	14
21,6	4,11	18	35,8	2,51	16
22,1	4,01	18	36,5	2,46	21
22,8	3,89	30	36,9	2,43	16
23,1	3,84	29	37,3	2,41	14
23,3	3,82	22	37,9	2,37	14
24,0	3,71	75	38,2	2,35	14
24,3	3,66	62	38,5	2,34	11
25,1	3,54	22	38,8	2,32	11
25,3	3,51	19	39,2	2,30	12
25,9	3,43	31	39,3	2,29	15
26,3	3,38	32	39,7	2,27	17
26,6	3,35	30	40,2	2,24	10
26,8	3,32	26	40,6	2,22	11
27,0	3,30	24	40,8	2,21	10
27,3	3,26	36	41,3	2,18	11
27,8	3,21	22			

Theo một số phương án, Dạng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X mà bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng được chọn từ các đỉnh ở khoảng $7,3^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $10,8^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $14,5^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $16,6^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $18,0^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , ở khoảng $19,6^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $19,7^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $23,3^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $24,0^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $24,3^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , khoảng $27,3^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ , và khoảng $29,3^\circ \pm 0,1^\circ$ 2 θ . Theo một số phương án, Dạng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các

đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $27,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$. Theo một số phương án, Dạng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$. Theo một số phương án, Dạng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $12,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $15,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $20,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $21,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $24,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$. Theo một số phương án, Dạng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $11,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $12,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $15,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $20,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $21,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $22,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $25,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $26,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $26,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $29,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $32,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Dạng 3

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 có thể được điều chế thành dạng mới (Dạng 3) trong các điều kiện có kiểm soát. Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 3 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 12, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

$2\theta [^{\circ}]$	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
8,68	10,18	100
15,92	5,56	82,5
18,91	4,69	81,8
21,58	4,11	65,7
22,86	3,89	83,7

Dạng 4

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 có thể được điều chế thành dạng mới (Dạng 4) trong các điều kiện có kiểm soát. Mẫu nhiễu xạ bột tia X

(XRPD) của Dạng 4 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 13, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
8,34	10,58	72,7
8,75	10,11	71,0
8,82	10,01	72,0
9,22	9,58	80,9
18,94	4,68	62,2
20,38	4,35	72,0
22,90	3,88	100

Dạng 5

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 có thể được điều chế thành dạng mới (Dạng 5) trong các điều kiện có kiểm soát. Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 5 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 14, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
7,90	11,18	47,3
10,65	8,29	62,9
15,86	5,57	91,2
18,82	4,71	100

Dạng 6

Theo một số phương án, muối dihydroclorua của Hợp chất 1 có thể được điều chế thành dạng kết tinh (Dạng 6) trong các điều kiện có kiểm soát. Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 6 về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 15, với số liệu đỉnh được lập bảng tương ứng được thể hiện trong Bảng 6.

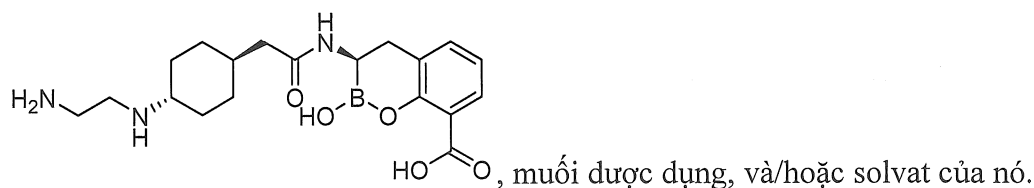
Bảng 6

2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
8,74	10,11	100
8,81	10,02	72,2
13,38	6,61	48,8
16,30	5,43	49,1

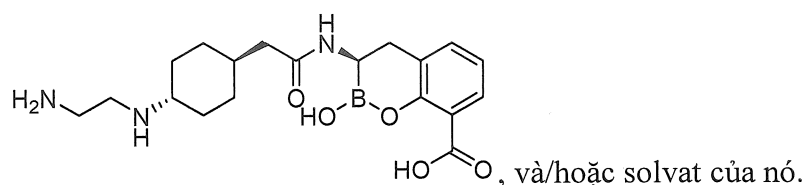
2 θ [°]	Giá trị d [Å]	Cường độ [%]
20,06	4,42	77,6
22,86	3,89	87,7
28,30	3,15	44,7

Các phương án

Phương án P1: Dạng kết tinh của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



Phương án P2: Dạng kết tinh của dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



Phương án P3: Dạng tinh thể của Phương án P2, trong đó dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic là ở dạng monohydrat solvat.

Phương án P4: Dạng tinh thể của Phương án P3, trong đó dạng tinh thể này có ít nhất một trong số các tính chất sau:

(a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 2; hoặc

(b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 3; hoặc

(c) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng $14,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng $20,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng $24,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , và khoảng $27,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ .

Phương án P5: Dạng tinh thể của Phương án P4, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $25,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Phương án P6: Dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P3-P5, trong đó dạng tinh thể này là Dạng 1.

Phương án P7: Dạng tinh thể của Phương án P2, trong đó dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic là khan.

Phương án P8: Dạng tinh thể của Phương án P7, trong đó dạng tinh thể này có ít nhất một trong số các tính chất sau:

(a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản giống như được thể hiện trên FIG. 8; hoặc

(b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $18,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $27,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Phương án P9: Dạng tinh thể của Phương án P8, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $23,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $29,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

Phương án P10: Dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P7-P9, trong đó dạng tinh thể này là Dạng 2.

Dược phẩm

Được bộc lộ trong bản mô tả này là dược phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối dược dụng, solvat, hoặc muối và solvat dược dụng của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số phương án, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinin-8-carboxylic, muối

được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là vô định hình. Theo một số phương án, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là tinh thể.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là được phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic tinh thể, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số phương án của được phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là ở dạng kết tinh được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là Dạng 1. Theo một số phương án, dạng tinh thể của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là Dạng 2.

Theo một số phương án, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được cung cấp ở dạng liều đơn vị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dạng liều đơn vị” là chế phẩm chứa lượng hợp chất 1 thích hợp để dùng cho đối tượng là động vật, tốt hơn là động vật có vú, ở dạng liều đơn, theo thực hành y tế chuẩn. Tuy nhiên, chế phẩm dạng liều đơn hoặc dạng liều đơn vị, không ám chỉ rằng dạng liều lượng được sử dụng một lần một ngày hoặc một lần cho mỗi khoảng thời gian trị liệu. Các dạng liều lượng như vậy được dự tính được sử dụng một, hai, ba lần hoặc nhiều hơn một ngày và có thể được sử dụng dưới dạng truyền trong một khoảng thời gian (ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 30 phút đến khoảng 2-6 giờ), hoặc được sử dụng dưới dạng truyền liên tục, và có thể được đưa ra nhiều hơn một lần trong khoảng thời gian trị liệu, mặc dù việc sử dụng một lần không bị loại trừ một cách cụ thể. Theo một số phương án,

Hợp chất 1 và cefepime được bào chế trong các đồ chứa riêng biệt. Theo một số phương án, Hợp chất 1 và cefepime được bào chế trong một đồ chứa.

Theo một số phương án, việc sử dụng Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là thông qua cách thức sử dụng bất kỳ được chấp nhận đối với các chất có tính ứng dụng tương tự bao gồm, nhưng không giới hạn ở, qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mũi, khu trú, qua da, trong màng bụng, trong cơ, trong phổi, qua âm đạo, qua trực tràng, hoặc trong nhãn cầu. Theo một số phương án, việc sử dụng là sử dụng qua đường miệng. Theo một số phương án, việc sử dụng là sử dụng trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, việc sử dụng là sử dụng trong cơ.

Các kỹ thuật bào chế được phẩm chuẩn được sử dụng, như các kỹ thuật được bộc lộ trong Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược được dụng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là một hoặc nhiều chất bao nang hoặc rắn tương thích, thích hợp để sử dụng cho động vật có vú. Thuật ngữ “tương thích”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là các thành phần của chế phẩm có khả năng trộn lẫn với hợp chất mục tiêu, và với nhau, theo cách sao cho không có tương tác, mà sẽ làm giảm đáng kể hiệu quả của chế phẩm ở các trạng thái sử dụng thông thường. Theo một số phương án, tá dược được dụng có độ tinh khiết đủ cao và độc tính đủ thấp để làm cho chúng thích hợp để sử dụng tốt hơn là cho động vật, tốt hơn là động vật có vú, được điều trị.

Một số ví dụ về các chất, mà có thể đóng vai trò làm tá dược được dụng bao gồm:

- Axit amin như alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, cystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, và valin. Theo một số phương án, axit amin là arginin. Theo một số phương án, axit amin là L-arginin.
- Monosacarit như glucoza (dextroza), arabinoza, manitol, fructoza (levuloza), và galactoza.

- Dẫn xuất monosacarit như monosacarit trong đó một hoặc nhiều nhóm —OH đã được thay thế. Theo một số phương án của dẫn xuất monosacarit, một hoặc nhiều nhóm —OH trên monosacarit đã được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm —NH₂ hoặc nhóm —NH—CH₃. Theo một số phương án, dẫn xuất monosacarit là meglumin. Các ví dụ khác của dẫn xuất monosacarit bao gồm amino rượu.
- Xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, và metyl xenluloza.
- Các chất làm trơn rắn như bột talc, axit stearic, và magie stearat.
- Polyol như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol, và polyetylen glycol.
- Các chất nhũ hóa như các polysorbat.
- Các chất thấm ướt như natri lauryl sulfat.
- Các chất pha loãng như canxi cacbonat, natri cacbonat, manitol, và lactoza.
- Chất kết dính như tinh bột (tinh bột ngô và tinh bột khoai tây), gelatin, và sucroza.
- Các chất gây rã như tinh bột, axit alginic, và croscarmeloza.
- Các chất gây trượt như silic dioxit.
- Các chất tạo màu như thuốc nhuộm FD&C.
- Các chất làm ngọt và các chất tạo hương, như aspartam, sacarin, menthol, bạc hà, và hương trái cây.
- Các chất bảo quản như benzalkoni clorua, PHMB, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric axetat, phenylmercuric nitrat, paraben, và natri benzoat.
- Chất điều chỉnh trương lực như natri clorua, kali clorua, manitol, và glyxerin.
- Các chất chống oxy hóa như natri bisulfit, axeton natri bisulfit, natri formaldehyt, sulfoxylat, thioure, và EDTA.

- chất điều chỉnh độ pH như NaOH, natri cacbonat, natri axetat, HCl, và axit xitric.

- Các chất bảo vệ cryo như natri hoặc kali phosphat, axit xitric, axit tartric, gelatin, và hydrat cacbon như dextroza, manitol, và dextran.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng trong tĩnh mạch/trong cơ.

Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm còn chứa tá dược được dụng. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin, monosacarit, hoặc dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là arginin. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là monosacarit hoặc dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Chế phẩm lỏng

Theo một số phương án, dược phẩm để dùng trong tĩnh mạch/trong cơ được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa chất mang chứa nước. Theo một số phương án, chất mang chứa nước là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, chất mang chứa nước là nước để tiêm. Theo một số phương án, chất mang chứa nước là dung dịch tiêm natri clorua 0,9%.

pH của chế phẩm lỏng

Theo một số phương án, độ pH của chất lỏng đồng nhất nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 9. Theo một số phương án, độ pH của chất lỏng đồng nhất là khoảng 4, khoảng 4,4, khoảng 5, khoảng 5,5, khoảng 6, khoảng 6,5, khoảng 7, khoảng 7,5, khoảng 8, khoảng 8,5, hoặc khoảng 9. Theo một số phương án, độ pH của chất lỏng đồng nhất nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 6.

Bột để hoàn nguyên

Theo một số phương án, dược phẩm để dùng trong tĩnh mạch/trong cơ được bào chế dưới dạng bột để hoàn nguyên. Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để tiêm ngay khi được hoàn nguyên với chất mang chứa nước.

Theo một số phương án, chất mang chứa nước là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Độ ổn định của bột để hoàn nguyên

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này ổn định trong các điều kiện bảo quản khác nhau bao gồm điều kiện làm lạnh, môi trường xung quanh, và được gia tốc. Theo một số phương án, điều kiện làm lạnh là khoảng 2°C, khoảng 2,1°C, khoảng 2,2°C, khoảng 2,3°C, khoảng 2,4°C, khoảng 2,5°C, khoảng 2,6°C, khoảng 2,7°C, khoảng 2,8°C, khoảng 2,9°C, khoảng 3°C, khoảng 3,1°C, khoảng 3,2°C, khoảng 3,3°C, khoảng 3,4°C, khoảng 3,5°C, khoảng 3,6°C, khoảng 3,7°C, khoảng 3,8°C, khoảng 3,9°C, khoảng 4°C, khoảng 4,1°C, khoảng 4,2°C, khoảng 4,3°C, khoảng 4,4°C, khoảng 4,5°C, khoảng 4,6°C, khoảng 4,7°C, khoảng 4,8°C, khoảng 4,9°C, khoảng 5°C, khoảng 5,1°C, khoảng 5,2°C, khoảng 5,3°C, khoảng 5,4°C, khoảng 5,5°C, khoảng 5,6°C, khoảng 5,7°C, khoảng 5,8°C, khoảng 5,9°C, khoảng 6°C, khoảng 6,1°C, khoảng 6,2°C, khoảng 6,3°C, khoảng 6,4°C, khoảng 6,5°C, khoảng 6,6°C, khoảng 6,7°C, khoảng 6,8°C, khoảng 6,9°C, khoảng 7°C, khoảng 7,1°C, khoảng 7,2°C, khoảng 7,3°C, khoảng 7,4°C, khoảng 7,5°C, khoảng 7,6°C, khoảng 7,7°C, khoảng 7,8°C, khoảng 7,9°C, hoặc khoảng 8°C. Điều kiện gia tốc bao gồm nhiệt độ và/hoặc độ ẩm tương đối (RH) ở mức bằng hoặc lớn hơn mức môi trường xung quanh (ví dụ 25°C ± 2°C/60% RH ± 5%

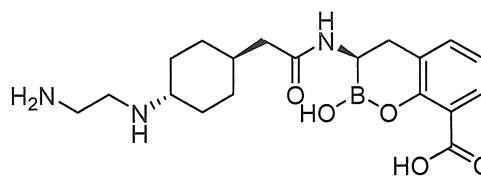
RH). Trong một số trường hợp, điều kiện gia tốc là ở khoảng 30°C, khoảng 35°C, khoảng 40°C, khoảng 45°C, khoảng 50°C, khoảng 55°C, hoặc khoảng 60°C. Trong các trường hợp khác, điều kiện gia tốc là lớn hơn 55% RH, khoảng 65 % RH, khoảng 70 % RH, khoảng 75 % RH, hoặc khoảng 80 % RH. Trong các trường hợp khác, điều kiện gia tốc là khoảng 40°C hoặc 60°C ở độ ẩm môi trường xung quanh. Trong các trường hợp khác nữa, điều kiện gia tốc là khoảng 40°C $\pm$ 2°C/75% RH $\pm$ 5% RH. Trong các trường hợp khác nữa, điều kiện gia tốc là khoảng 30°C $\pm$ 2°C/65% RH $\pm$ 5% RH.

Theo một số phương án, dược phẩm ổn định ở khoảng 5°C $\pm$ 3°C trong ít nhất 12 tháng. Theo một số phương án, dược phẩm ổn định ở nhiệt độ khoảng 25°C $\pm$ 2°C/60% RH $\pm$ 5% RH trong ít nhất 12 tháng. Theo một số phương án, dược phẩm ổn định ở khoảng 30°C $\pm$ 2°C/65% RH $\pm$ 5% RH trong ít nhất 6 tháng. Theo một số phương án, dược phẩm ổn định ở khoảng 40°C $\pm$ 2°C/75% RH $\pm$ 5% RH trong ít nhất 6 tháng.

Các phương án

Phương án P'1: Dược phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



HO-C(=O), muối dược dụng, và/hoặc solvat của nó;

và

(ii) cefepime.

Phương án P'2: Dược phẩm theo Phương án P'1, trong đó dược phẩm này được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm.

Phương án P'3: Dược phẩm theo Phương án P'1 hoặc P'2, trong đó dược phẩm này còn chứa tá dược dược dụng.

Phương án P'4: Dược phẩm theo Phương án P'3, trong đó tá dược dược dụng được chọn từ các axit amin.

Phương án P'5: Dược phẩm theo Phương án P'4, trong đó axit amin là L-arginin.

Phương án P'6: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'1-P'5, còn chứa chất mang chứa nước.

Phương án P'7: Dược phẩm theo Phương án P'6, trong đó chất mang chứa nước được chọn từ nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án P'8: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'2-P'7 có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 9.

Phương án P'9: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'2-P'8 có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 6.

Phương án P'10: Dược phẩm theo Phương án P'1, trong đó dược phẩm được bào chế dưới dạng bột để hoàn nguyên.

Phương án P'11: Dược phẩm theo Phương án P'10, còn chứa tá dược được dụng.

Phương án P'12: Dược phẩm theo Phương án P'11, trong đó tá dược được dụng được chọn từ các axit amin.

Phương án P'13: Dược phẩm theo Phương án P'12, trong đó axit amin là L-arginin.

Phương án P'14: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'10-P'13, trong đó dược phẩm thích hợp để tiêm ngay khi được hoàn nguyên với chất mang chứa nước.

Phương án P'15: Dược phẩm theo Phương án P'14, trong đó chất mang chứa nước được chọn từ nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm

dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án P'16: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'10-P'15, trong đó dược phẩm ổn định ở khoảng $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ trong ít nhất 12 tháng.

Phương án P'17: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'10-P'15, trong đó dược phẩm ổn định ở nhiệt độ khoảng $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ trong ít nhất 12 tháng.

Phương án P'18: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'10-P'15, trong đó dược phẩm ổn định ở khoảng $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ trong ít nhất 6 tháng.

Phương án P'19: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'10-P'15, trong đó dược phẩm ổn định ở khoảng $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ trong ít nhất 6 tháng.

Phương án P'20: Phương pháp sử dụng cho đối tượng cần điều trị, dược phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó; và

(ii) cefepime.

Phương án P'21: Phương pháp theo Phương án P'20, trong đó axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó, và cefepime được bào chế trong các đồ chứa riêng biệt.

Phương án P'22: Phương pháp theo Phương án P'20 hoặc P'21, trong đó axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó được bào chế trong đồ chứa thứ nhất.

Phương án P'23: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'22, trong đó axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó là ở dạng bột để hoàn nguyên thứ nhất.

Phương án P'24: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'23, trong đó cefepime được bảo chế trong đồ chứa thứ hai.

Phương án P'25: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'24, trong đó cefepime là ở dạng bột để hoàn nguyên thứ hai.

Phương án P'26: Phương pháp theo Phương án P'23 hoặc P'25, phương pháp này bao gồm bước:

(a) trộn bột để hoàn nguyên thứ nhất và bột để hoàn nguyên thứ hai để thu được bột để hoàn nguyên thứ ba;

(b) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ ba của bước (a) với chất mang chứa nước để thu được chất lỏng đồng nhất; và

(c) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất của bước (b).

Phương án P'27: Phương pháp theo Phương án P'23 hoặc P'25, phương pháp này bao gồm bước:

(a) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ nhất với chất mang chứa nước thứ nhất để thu được chất lỏng đồng nhất thứ nhất;

(b) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ hai với chất mang chứa nước thứ hai để thu được chất lỏng đồng nhất thứ hai;

(c) trộn chất lỏng đồng nhất thứ nhất của bước (a) và chất lỏng đồng nhất thứ hai của bước (b) để thu được chất lỏng đồng nhất thứ ba; và

(d) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất thứ ba của bước (c).

Phương án P'28: Phương pháp theo Phương án P'26 hoặc P'27, trong đó mỗi trong số các chất mang chứa nước độc lập được chọn từ nước để tiêm, natri clorua 0,9% để tiêm, dextroza 5% để tiêm, dextroza 10% để tiêm, natri lactat để tiêm, dextroza 5% và natri clorua 0,9% để tiêm, Ringers được lactat hóa và dextroza 5% để

tiêm, natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua để tiêm, natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5% để tiêm, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án P'29: Phương pháp theo Phương án P'20, trong đó axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó, và cefepime được bào chế trong một đồ chứa.

Phương án P'30: Phương pháp theo Phương án P'29, trong đó axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, và/hoặc solvat của nó và cefepime ở dạng bột để hoàn nguyên.

Phương án P'31: Phương pháp theo Phương án P'30, phương pháp này bao gồm bước:

(a) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên với chất mang chứa nước để thu được chất lỏng đồng nhất; và

(b) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất của bước (a).

Phương án P'32: Phương pháp theo Phương án P'31, trong đó chất mang chứa nước được chọn từ nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án P'33: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'32, trong đó được phẩm còn chứa tá dược được dùng.

Phương án P'34: Phương pháp theo Phương án P'33, trong đó tá dược được dùng được chọn từ các axit amin.

Phương án P'35: Phương pháp theo Phương án P'34, trong đó tá dược được dùng là L-arginin.

Phương án P'36: Phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'1-P'19.

Phương án P'37: Phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng được phẩm theo phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'35.

Phương án P'38: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'37, trong đó được phẩm chứa khoảng 500 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic.

Phương án P'39: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'37, trong đó được phẩm chứa khoảng 750 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)xylohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic.

Phương án P'40: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'39, trong đó được phẩm chứa khoảng 2 g cefepime.

Phương án P'41: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án P'20-P'10, trong đó được phẩm được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch (IV).

Phương án P'42: Phương pháp theo Phương án P'41, trong đó khoảng thời gian truyền được phẩm là khoảng 2 giờ.

Phương pháp sử dụng trong tĩnh mạch/trong cơ

Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng thông qua việc truyền trong tĩnh mạch/trong cơ. Theo một số phương án, được phẩm được truyền cho bệnh nhân trong một khoảng thời gian. Theo các phương án khác nhau, thời gian truyền (khoảng thời gian truyền) nằm trong khoảng từ 5 phút đến truyền liên tục, từ 10 phút đến 8 giờ, từ 30 phút đến 4 giờ, và từ 1 giờ đến 3 giờ. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian 30 phút. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian 1 giờ. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian 2 giờ. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian

3 giờ. Theo một phương án, được phẩm được truyền trong khoảng thời gian 4 giờ. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ.

Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian một ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian ba ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian năm ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian bảy ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian chín ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 11 ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 13 ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 28 ngày. Theo một số phương án, được phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian 29 ngày hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian một ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian ba ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian năm ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong

khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian bảy ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian chín ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 11 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 13 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 28 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại ở khoảng thời gian dùng liều mong muốn, bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ trong khoảng thời gian 29 ngày hoặc nhiều hơn. Theo các phương án nhất định, chỉ có một lần truyền được sử dụng vào ngày cuối cùng trong khoảng thời gian điều trị.

Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian một ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian ba ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian năm ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian bảy ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần

trong khoảng thời gian chín ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 11 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 13 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 28 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 29 ngày hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, chỉ một lần truyền được sử dụng vào ngày cuối cùng của khoảng thời gian sử dụng. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 8 giờ một lần trong khoảng thời gian 10 ngày với ba liều vào ngày 1-9 và một liều vào ngày 10.

Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian một ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian ba ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian năm ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian bảy ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian chín ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 11 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 13 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 28 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 12 giờ một lần trong khoảng thời gian 29 ngày hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, chỉ một lần truyền được sử dụng vào ngày cuối cùng của khoảng thời gian sử dụng.

Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian một ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian ba ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian năm ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian bảy ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian chín ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 11 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 13 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 28 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 24 giờ một lần trong khoảng thời gian 29 ngày hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian hai ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian bốn ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian sáu ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian tám ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian mười ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian 12 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian 14 ngày. Theo một số phương án, việc truyền được lặp lại 48 giờ một lần trong khoảng thời gian 28 ngày hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 100 đến 5000 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 250 đến 2000 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750,

800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, hoặc 2000 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 250 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 500 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 750 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1000 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1250 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1500 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1750 mg cefepime. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 2000 mg cefepime.

Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime nằm trong khoảng từ 250 mg đến 12 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 250 mg, 500 mg, 750, mg, 1000, mg, 1250 mg, 1500 mg, 1750 mg, 2000 mg, 2250 mg, 2500 mg, 2750 mg, 3000 mg, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g, hoặc 10 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 250 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 500 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 1 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 2 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 4 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 6 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 8g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 10 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của cefepime là 12 g.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 100 đến 2000 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 125 đến 1000 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 125, 187,5, 200, 250, 300, 350, 375, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 100 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 125 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 150 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 187,5 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 200 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 250 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 300 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 350 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 375 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 400 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 450 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 500 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 550 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 600

mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 650 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 750 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 800 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 850 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 900 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 950 mg Hợp chất 1. Theo một số phương án, được phẩm chứa 1000 mg Hợp chất 1.

Theo một số phương án, được phẩm chứa từ 100 đến 2000 mg Hợp chất 1 và từ 0,5 đến 5 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa từ 125 đến 1000 mg Hợp chất 1 và từ 0,5 đến 2,5 g cefepime. Theo một số phương án, được phẩm chứa 125, 150, 187,5, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg Hợp chất 1 và 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 250 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime. Theo một số phương án, được phẩm chứa 500 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 750 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 125 mg Hợp chất 1 và 1 g cefepime. Theo một số phương án, được phẩm chứa 250 mg Hợp chất 1 và 1 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 375 mg Hợp chất 1 và 1 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 62,5 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime. Theo một số phương án, được phẩm chứa 125 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime. Theo các phương án nhất định, được phẩm chứa 187,5 mg Hợp chất 1 và 2 g cefepime.

Theo một số phương án, liều hằng ngày của Hợp chất 1 nằm trong khoảng từ khoảng 200 mg đến 5 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của Hợp chất 1 là khoảng 200, 250 mg, 500 mg, 750, mg, 1000, mg, 1250 mg, 1500 mg, 1750 mg, 2000 mg, 2250 mg, 2500 mg, 2750 mg, 3000 mg, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, hoặc 5 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 250 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 500 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 750 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 1000 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 1250 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 1500 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 1750 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 2000 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 2250 mg.

Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 2500 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 2750 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 3000 mg. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 3,5 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 4 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 4,5 g. Theo một số phương án, liều hằng ngày của hợp chất 1 là 5 g.

Theo một số phương án, dược phẩm được bảo quản trong đồ chứa vô trùng. Theo một số phương án, Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó được đồng sử dụng với chất kháng sinh. Theo một số phương án, chất kháng sinh là chất kháng sinh beta-lactam. Theo một số phương án, chất kháng sinh beta-lactam là cefepime.

Theo một số phương án, Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó và cefepime được cung cấp trong các đồ chứa riêng rẽ. Theo một số phương án, Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó và cefepime được cung cấp trong một đồ chứa. Theo một số phương án, đồ chứa là túi IV. Theo một số phương án, đồ chứa là chai thủy tinh. Theo một số phương án, đồ chứa là chai thủy tinh hồ phách.

Được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp sử dụng cho đối tượng cần điều trị, dược phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó, và cefepime được bào chế trong các đồ chứa riêng biệt. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là ở dạng kết tinh như được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một

số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, dạng tinh thể là Dạng 1. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, solvat, hoặc muối và solvat được dùng của nó được bào chế trong đồ chứa thứ nhất. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2] oxaborinin-8-carboxylic, muối được dùng, solvat, hoặc muối và solvat được dùng của nó là ở dạng bột để hoàn nguyên thứ nhất. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, cefepime được bào chế trong đồ chứa thứ hai. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, cefepime là ở dạng bột để hoàn nguyên thứ hai.

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, phương pháp này bao gồm bước:

- (a) trộn bột để hoàn nguyên thứ nhất và bột để hoàn nguyên thứ hai để thu được bột để hoàn nguyên thứ ba;
- (b) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ ba của bước (a) với chất mang chứa nước để thu được chất lỏng đồng nhất; và
- (c) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất của bước (b).

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, phương pháp này bao gồm bước:

- (a) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ nhất với chất mang chứa nước thứ nhất để thu được chất lỏng đồng nhất thứ nhất;
- (b) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên thứ hai với chất mang chứa nước thứ hai để thu được chất lỏng đồng nhất thứ hai;
- (c) trộn chất lỏng đồng nhất thứ nhất của bước (a) và chất lỏng đồng nhất thứ hai của bước (b) để thu được chất lỏng đồng nhất thứ ba; và
- (d) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất thứ ba của bước (c).

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, mỗi trong số các chất mang chứa nước độc lập là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch

tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm này còn chứa tá dược được dụng. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp sử dụng cho đối tượng cần điều trị, dược phẩm chứa:

(i) axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng hoặc solvat của nó; và

(ii) cefepime.

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó, và cefepime được bào chế trong một đồ chứa. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó là ở dạng kết tinh như được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, dạng tinh thể là Dạng 1. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó, và cefepime ở dạng bột để hoàn nguyên. Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, phương pháp này bao gồm bước:

(a) hoàn nguyên bột để hoàn nguyên với chất mang chứa nước để thu được chất lỏng đồng nhất; và

(b) cho đối tượng cần điều trị dùng chất lỏng đồng nhất của bước (a).

Theo một số ví dụ của phương pháp sử dụng dược phẩm, chất mang chứa nước là nước để tiêm, dung dịch tiêm natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm dextroza 5%, dung dịch tiêm dextroza 10%, dung dịch tiêm natri lactat, dung dịch tiêm dextroza 5% và natri clorua 0,9%, dung dịch tiêm Ringers được lactat hóa và dextroza 5%, dung dịch tiêm natri clorua/natri axetat/natri gluconat/kali clorua/magie clorua, dung dịch tiêm natri clorua/kali axetat/magie axetat trong dextroza 5%, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án của dược phẩm, dược phẩm này còn chứa tá dược được dụng. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là axit amin hoặc dẫn xuất monosacarit. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là L-arginin. Theo một số phương án của dược phẩm, tá dược được dụng là meglumin.

Phương pháp điều trị

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn, bằng cách, ví dụ, làm giảm tính kháng của vi khuẩn đối với chất kháng sinh β -lactam, phương pháp này bao gồm bước cho giống cây tế bào vi khuẩn, hoặc giống cây tế bào, mô, hoặc sinh vật bị lây nhiễm vi khuẩn, tiếp xúc với Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó. Theo một số phương án, vi khuẩn bị ức chế bằng cách sử dụng Hợp chất 1, muối được dụng, solvat của nó, hoặc muối và solvat được dụng của nó là vi khuẩn có khả năng kháng chất kháng sinh beta-lactam. Thuật ngữ “có khả năng kháng” được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994), Hanaki et al., *Antimicrobial Agents và Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995)).

Các phương pháp này là hữu dụng để ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn trong nhiều bối cảnh. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó được sử dụng cho giống cây tế bào thử nghiệm *in vitro* để ngăn ngừa sự sinh trưởng của vi khuẩn có khả năng kháng beta-lactam. Theo các phương án nhất định khác, Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó được sử dụng cho động vật có vú, bao gồm người để ngăn ngừa sự sinh trưởng của vi khuẩn có khả năng kháng beta-lactam *in vivo*. Phương pháp theo phương án này bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của chất ức chế beta-lactamaza trong khoảng thời gian hữu hiệu để trị liệu cho động vật có

vú, bao gồm người. Tốt hơn là, chất ức chế beta-lactamaza được sử dụng ở dạng dược phẩm như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, chất kháng sinh được đồng sử dụng với chất ức chế beta-lactamaza. Theo một số phương án, chất kháng sinh là chất kháng sinh beta-lactam. Theo một số phương án, chất kháng sinh beta-lactam là cefepime.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho đối tượng được phẩm chứa Hợp chất 1, muối được dụng, solvat, hoặc muối và solvat được dụng của nó, và tá dược được dụng như được mô tả trên đây. Theo một số ví dụ, sự lây nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm đường hô hấp trên hoặc dưới, lây nhiễm đường niệu, lây nhiễm trong bụng, hoặc lây nhiễm da.

Theo một số ví dụ, sự lây nhiễm được điều trị hoặc ngăn ngừa chứa vi khuẩn mà bao gồm *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides*

eggerthii, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, hoặc *Staphylococcus saccharolyticus*.

Theo một số ví dụ, sự lây nhiễm được điều trị hoặc ngăn ngừa chứa vi khuẩn mà bao gồm *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, hoặc *Bacteroides splanchnicus*.

Theo một ví dụ, được mô tả ở đây là phương pháp điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn bằng cách sử dụng Hợp chất 1, muối được dung, solvat, hoặc muối và solvat được dung của nó kết hợp với chất kháng sinh beta-lactam. Theo một số ví dụ, chất kháng sinh beta-lactam là cefepime. Theo các ví dụ nhất định, sự lây nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm trong bụng phức tạp, lây nhiễm đường niệu phức tạp (bao gồm viêm thận-bể thận), viêm phổi, lây nhiễm đường niệu không phức tạp, hoặc lây nhiễm da và cấu trúc da không phức tạp. Theo các ví dụ nhất định, sự lây nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm trong bụng phức tạp, hoặc lây nhiễm đường niệu phức tạp (bao gồm viêm thận-bể thận). Theo các ví dụ nhất định, sự lây nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm trong bụng phức

tạp. Theo các ví dụ nhất định, sự lây nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm đường niệu phức tạp (bao gồm viêm thận-bể thận).

Theo ví dụ khác, được mô tả ở đây là phương pháp điều trị bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính do sốt bằng cách sử dụng Hợp chất 1, muối được dung, solvat, hoặc muối và solvat được dung của nó kết hợp với chất kháng sinh beta-lactam. Theo một số ví dụ, chất kháng sinh beta-lactam là cefepime.

Một số định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong việc thực hành hoặc thử nghiệm các phương án được mô tả trong bản mô tả này, một số phương pháp, thiết bị, và vật liệu nhất định được ưu tiên bây giờ được mô tả.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm, các dạng số ít “một” bao gồm cả tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh nêu rõ ràng. Do đó, ví dụ, tham chiếu đến “tá được” là tham chiếu đến một hoặc nhiều tá được và các dạng tương đương của nó đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và vân vân.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để biểu thị rằng giá trị bao gồm mức sai số chuẩn đối với thiết bị hoặc phương pháp được sử dụng để xác định giá trị này.

Việc sử dụng thuật ngữ “hoặc” trong các điểm yêu cầu bảo hộ được sử dụng để có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi được nêu rõ ràng là đề cập đến chỉ các phương án thay thế hoặc các phương án thay thế này là loại trừ lẫn nhau, mặc dù phần bộc lộ ủng hộ định nghĩa rằng chỉ đề cập đến các phương án thay thế và đề cập đến “và/hoặc.”

Thuật ngữ “chứa,” “có” và “bao gồm” là động từ liên kết kết thúc mở. Dạng hoặc thời bất kỳ của một hoặc nhiều trong số các động từ này cũng có kết thúc mở. Ví dụ, phương pháp bất kỳ mà “chứa,” “có” hoặc “bao gồm” một hoặc nhiều bước không bị giới hạn ở việc chỉ có một hoặc nhiều bước đó và còn bao gồm các bước không được liệt kê khác.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có thể có nghĩa rằng cấu trúc, sự kiện hoặc tình huống mô tả sau đó có thể có hoặc có thể không xảy ra, và phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó các sự kiện này xảy ra và các trường hợp trong đó các sự kiện này không xảy ra.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “trị liệu” nghĩa là tác nhân được sử dụng để điều trị, chống lại, cải tiến, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng bệnh lý hoặc bệnh không mong muốn của bệnh nhân.

“Dùng” khi được sử dụng liên quan đến chất trị liệu nghĩa là sử dụng chất trị liệu toàn thân hoặc cục bộ, trực tiếp trong hoặc lên trên mô đích, hoặc sử dụng chất trị liệu cho bệnh nhân nhờ đó chất trị liệu này tác động tích cực đến mô mà nó được nhắm tới. Việc “dùng” được phẩm có thể được thực hiện bằng cách tiêm, dùng khu trú, và dùng qua đường miệng hoặc các phương pháp khác riêng rẽ hoặc kết hợp với các kỹ thuật đã biết khác.

Thuật ngữ “động vật” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, người và động vật có xương sống không phải người như động vật hoang dã, động vật nuôi trong nhà và động vật trang trại. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh nhân,” “đối tượng” và “cá thể” được dự định bao gồm sinh vật sống trong đó một số tình trạng bệnh lý nhất định như được mô tả trong bản mô tả này có thể xảy ra. Ví dụ bao gồm người, khỉ, bò, cừu, dê, chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, và loài chuyển gen của nó. Theo phương án được ưu tiên, bệnh nhân là động vật linh trưởng. Theo các phương án nhất định, động vật linh trưởng hoặc đối tượng là người. Trong một số trường hợp nhất định, người là người trưởng thành. Trong một số trường hợp nhất định, người là trẻ em. Trong các trường hợp khác, người có độ tuổi 12 tuổi hoặc trẻ hơn. Trong một số trường hợp nhất định, người là người già. Trong các trường hợp khác, người có độ tuổi 60 tuổi hoặc già hơn. Các ví dụ khác về đối tượng bao gồm động vật thử nghiệm như chuột nhắt, chuột cống, chó, mèo, dê, cừu, lợn, và bò.

“Dược dụng,” nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại đối với người nhận chúng.

Thuật ngữ “dược phẩm” nghĩa là chế phẩm chứa ít nhất một thành phần hoạt tính, như Hợp chất 1, nhờ đó chế phẩm này dễ nghiên cứu về tác động có hiệu quả đã

được định rõ ở động vật có vú (ví dụ, mà không giới hạn, là người). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu và đánh giá đúng các kỹ thuật thích hợp để xác định xem thành phần hoạt tính có tác động hiệu quả mong muốn dựa trên nhu cầu kỹ thuật hay không.

“Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” hoặc “lượng hữu hiệu” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ lượng hoạt chất hoặc tác nhân được mà gọi ra đáp ứng sinh học hoặc chữa bệnh ở mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc thầy thuốc lâm sàng khác, bao gồm một hoặc nhiều đáp ứng sau: (1) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể có khả năng bị mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng vẫn chưa trải qua hoặc biểu lộ bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể trải qua hoặc biểu lộ bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng sự phát triển thêm nữa của bệnh lý và/hoặc triệu chứng), và (3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể trải qua hoặc biểu lộ bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là, làm đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng).

Thuật ngữ “điều trị,” và các biến thể ngữ pháp của nó như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ cả điều trị trị liệu theo một số phương án và các biện pháp phòng bệnh hoặc ngăn ngừa theo các phương án khác, trong đó mục đích là để ngăn ngừa hoặc làm chậm (làm giảm bớt) tình trạng bệnh lý sinh lý, rối loạn hoặc bệnh không mong muốn, hoặc để thu được kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn. Cho các mục đích được mô tả trong bản mô tả này, kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm thuyên giảm các triệu chứng; làm giảm bớt mức độ của tình trạng bệnh lý, rối loạn hoặc bệnh; làm ổn định (tức là, không trở nên tệ hơn) trạng thái của tình trạng bệnh lý, rối loạn hoặc bệnh; làm chậm sự bắt đầu hoặc làm chậm sự diễn tiến của tình trạng bệnh lý, rối loạn hoặc bệnh; cải thiện trạng thái của tình trạng bệnh lý, rối loạn hoặc bệnh; và thuyên giảm (cho dù một phần hoặc toàn bộ), cho dù phát hiện được hoặc không phát hiện được, hoặc tăng cường hoặc cải thiện tình trạng bệnh lý, rối loạn hoặc bệnh. Điều trị bao gồm gọi ra đáp ứng có ý nghĩa về mặt lâm sàng mà không có mức tác dụng phụ quá mức. Điều trị cũng bao gồm kéo dài sự sống sót so với sự sống sót kỳ vọng nếu không nhận được điều trị. Lợi ích phòng

bệnh của điều trị bao gồm ngăn ngừa tình trạng bệnh lý, làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh lý, làm ổn định tình trạng bệnh lý, hoặc làm giảm khả năng xuất hiện của tình trạng bệnh lý. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “điều trị” và các biến thể ngữ pháp của nó bao gồm phòng bệnh theo một số phương án.

Thuật ngữ “về cơ bản giống như” như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ mẫu nhiễu xạ bột tia X hoặc mẫu đo nhiệt lượng quét vi sai không giống hệt với các mẫu được mô tả trong bản mô tả này, nhưng nằm trong giới hạn của sai số thử nghiệm, khi được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp phân tích

Nhiều xạ bột tia X

Các mẫu XRPD thu được bằng cách sử dụng thiết lập XRPD năng suất cao (HT-XRPD). Các đĩa được lắp trên nhiễu xạ kế Bruker GADDS được trang bị bộ dò khu vực Hi-Star. Nền XRPD được hiệu chuẩn bằng cách sử dụng Bạc Behenat đối với khoảng cách d dài và Corundum đối với khoảng cách d ngắn.

Tiến hành thu gom số liệu ở nhiệt độ trong phòng sử dụng chiếu xạ CuK α đơn sắc trong vùng 2θ nằm trong khoảng từ $1,5^\circ$ đến $41,5^\circ$, đây là phần khác biệt nhất của mẫu XRPD. Mẫu nhiễu xạ của mỗi lỗ được thu gom trong hai khoảng 2θ ($1,5^\circ \leq 2\theta < 21,5^\circ$ đối với khung thứ nhất, và $19,5^\circ \leq 2\theta < 41,5^\circ$ đối với khung thứ hai) với thời gian chiếu là 90 giây đối với mỗi khung. Không áp dụng việc trừ nhiễu hoặc tinh chỉnh đường cong cho các mẫu XRPD.

Vật liệu chất mang được sử dụng trong phân tích XRPD là trong suốt đối với tia X và chỉ góp phần nhỏ vào giá trị nhiễu.

Nhiều xạ bột tia X phân giải cao (HR-XRPD)

Số liệu bột được thu gom trên nhiễu xạ kế D8 Advance sử dụng chiếu xạ Cu K α 1 ($1,54016 \text{ \AA}$) với máy đơn sắc germani ở nhiệt độ trong phòng. Số liệu được thu gom theo kiểu 2θ một mình (quét bộ dò) từ 4° đến $45^\circ 2\theta$ với bước $0,016^\circ 2\theta$, 3426,5 giây cho mỗi bước trên bộ dò LynxEye trạng thái rắn. Mẫu được xác định trong ống mao dẫn thủy tinh dài 8 mm với đường kính ngoài 0,5 mm.

Nhiều xạ bột tia X nhiệt độ biến đổi (VT-XRPD)

Đối với các thử nghiệm nhiệt độ biến đổi, ngăn ANSYCO HT được sử dụng, được lắp trong nhiều xạ kế hệ D8 Advance (Bruker) được thiết kế với hình học Bragg-Brentano và được trang bị bộ dò trạng thái rắn LynxEye. Chiều xạ được sử dụng để thu gom số liệu là $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) được tạo đơn sắc nhờ tinh thể germani. Vật liệu được đặt trên bộ phận giữ mẫu cố định lắp bên trong ngăn này.

VT-XRPD: Tốc độ biến đổi nhiệt độ là 10°C/phút . Các mẫu được thu gom trong khoảng $9 - 24,5 \text{ } 2\theta$, với bước bằng $0,01569 \text{ } 2\theta$ và thời gian xác định cho mỗi bước là 8 giây. Thời gian thu gom số liệu, đối với mỗi nhiệt độ, là 2×60 phút.

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Các tính chất nóng chảy thu được từ biểu đồ nhiệt DSC, được ghi với dụng cụ DSC822e nhiệt thông (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland). DSC822e được hiệu chuẩn đối với nhiệt độ và entanpy với miếng nhỏ indii (điểm nóng chảy ở $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_f = 28,45 \text{ J.g}^{-1}$). Các mẫu được bít kín trong đĩa nhôm chuẩn $40 \text{ }\mu\text{l}$, được đục lỗ ghim và được gia nhiệt trong DSC từ 25°C đến 300°C , ở tốc độ gia nhiệt bằng $10^\circ\text{C phút}^{-1}$. Khí N_2 khô, với lưu lượng bằng 50 ml phút^{-1} được sử dụng để làm sạch thiết bị DSC trong quá trình xác định.

Phân tích nhiệt trọng kết hợp với đo phổ khối (TG/MS)

Tổn hao khối lượng do tổn hao dung môi hoặc nước từ các tinh thể được xác định bằng TGA/SDTA (TGA: phân tích nhiệt trọng; SDTA: phân tích nhiệt vi sai đơn). Theo dõi khối lượng mẫu, trong quá trình gia nhiệt trong thiết bị TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland), thu được đường cong khối lượng so với nhiệt độ. TGA/SDTA851e được hiệu chuẩn đối với nhiệt độ với indii và nhôm. Mẫu được cân vào chén nung nhôm dung tích $100 \text{ }\mu\text{l}$ và được bít kín. Lốp bít kín được đục lỗ ghim và chén nung được gia nhiệt trong TGA từ 25 đến 300 hoặc 400°C (tùy thuộc vào thử nghiệm) ở tốc độ gia nhiệt bằng $10^\circ\text{C phút}^{-1}$. Khí N_2 khô được sử dụng để làm sạch.

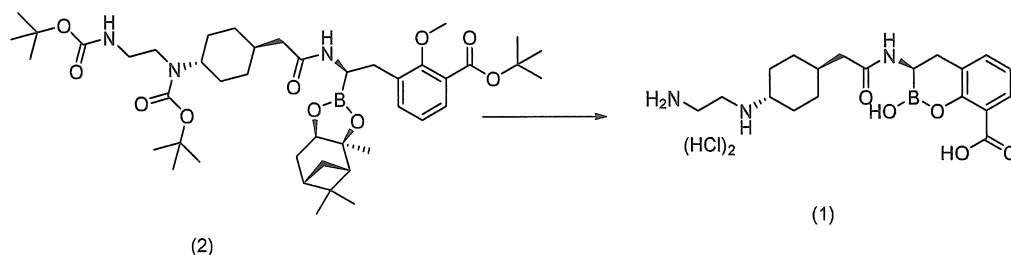
Khí thoát ra từ các mẫu TGA được phân tích bằng khối phổ kế Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Germany). Khối phổ kế này là khối phổ kế tứ cực, phân tích các khối lượng trong khoảng $0\text{-}200 \text{ amu}$.

Phân tích sự hút hơi động (DVS)

Sự khác biệt về độ hút ẩm (sự hấp thụ hơi ẩm) của các dạng khác nhau của vật liệu rắn đưa ra số đo về độ ổn định tương đối của chúng ở độ ẩm tương đối tăng. Đường đẳng nhiệt hút ẩm của các mẫu nhỏ thu được bằng cách sử dụng hệ DVS-1 từ Surface Measurement Systems (London, UK); dụng cụ này thích hợp để sử dụng với mẫu càng ít miligam càng tốt, với độ chính xác là 0,1 µg.

Profin độ ẩm sau được áp dụng: Độ ẩm tương đối được tạo chu kỳ từ 45% đến 95% (hấp thụ), quay trở về 0% (giải hấp) và đến 45%, ở nhiệt độ không đổi bằng 25°C. Các bước gồm 10% RH (từ 45% đến 75% RH), 5% RH (từ 0 đến 45% RH) và 20% (từ 75% đến 95% RH). Trạng thái cân bằng khối lượng cho mỗi bước được thiết lập với thời gian giữ tối thiểu bằng 1 giờ. Vào cuối các thử nghiệm DVS, vật liệu rắn đã được thu hồi được xác định bằng HT-XRPD.

Ví dụ 1: Điều chế muối Hợp chất 1-dihydroclorua



Bổ sung axit clohydric (540 mL, 3M trong nước) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-((R)-2-(2-((1*r*,4*R*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)xyclohexyl)axetamido)-2-((3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-metanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)etyl)-2-metoxybenzoat (Cấu trúc 2, 110,9 g, 136,7 mmol) trong 1,4 dioxan (137 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ này trong 100 phút. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được chiết bằng methyl *tert*-butyl ete (3x200 mL). Pha chứa nước được cô trong điều kiện chân không (57-29 mmHg và nhiệt độ bề ngoài 20-72°C). Phần cặn được pha loãng đến tổng khối lượng bằng 130g với nước. Bổ sung isopropanol (90 mL) trong khoảng 10 phút vào dung dịch này. Dung dịch này được gieo mầm với các tinh thể Hợp chất 1-(HCl)₂ (100 mg). Bổ sung isopropanol (100 mL) trong khoảng 5 phút vào hỗn hợp này. Huyền phù đặc thu được được khuấy trong khoảng 15 giờ sau đó được lọc trong điều kiện chân

không, chất rắn được rửa bằng isopropanol (2x200 mL) sau đó là methyl *tert*-butyl ete (400 mL). Chất rắn được làm khô thêm trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất tiêu đề (cấu trúc 1) (43,9 g) dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng dưới dạng hỗn hợp của Dạng 1 và Dạng 2.

Ví dụ 2: Dạng kết tinh của Hợp chất 1-dihydroclorua

Ví dụ 2A: Độ hòa tan của Hợp chất 1-dihydroclorua trong hỗn hợp IPA/nước

Để thiết kế quy trình tái kết tinh đối với muối Hợp chất 1-dihydroclorua từ nước làm dung môi và IPA làm đối dung môi, độ hòa tan của API trong các hỗn hợp này được xác định. Huyền phù trong các hỗn hợp nước/IPA khác nhau được điều chế và được ủ trong 24 giờ ở nhiệt độ 5°, 25°, 40° và 50°C. Khi kết thúc khoảng thời gian ủ, chất rắn được tách từ dịch cái bằng cách ly tâm và lọc và nồng độ của Hợp chất 1 trong dung dịch được xác định bằng phân tích HPLC. Chất rắn còn lại được phân tích bằng HT-XRPD. Kết quả xác định độ hòa tan dưới dạng hàm của hàm lượng của đối dung môi và nhiệt độ được đưa ra trong Bảng 6 và trên FIG. 1A và FIG. 1B.

Bảng 6: Giá trị độ hòa tan của Hợp chất 1-dihydroclorua tính bằng mg/ml trong hỗn hợp IPA/nước ở bốn nhiệt độ, 5°C, 25°C, 40°C và 50°C.

Bảng 6

Hỗn hợp dung môi	Nhiệt độ			
	5°C	25°C	40°C	50°C
IPA/H ₂ O (40:60)	270,7	429,4	566,7	713,8
IPA/H ₂ O (50:50)	217,3	335,9	453,9	528,4
IPA/H ₂ O (60:40)	128,9	205,4	424,2	439,5
IPA/H ₂ O (70:30)	78,6	100,9	189,2	235,0
IPA/H ₂ O (80:20)	28,0	41,7	81,0	102,5
IPA/H ₂ O (90:10)	4,2	4,2	5,6	7,2

Ví dụ 2B: Điều chế Hợp chất 1-dihydroclorua tinh thể

Bổ sung 1,85 L isopropanol/nước (40/60 theo thể tích) vào Hợp chất 1-dihydroclorua từ ví dụ 1, (675 g, Mẫu A). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19 đến 26°C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch được lọc qua thiết bị lọc màng (5 micron). Bổ sung isopropanol (550 mL) sau đó là các tinh thể mầm (6,75 g) vào phần dịch lọc. Bổ sung isopropanol (8,7 L) trong 1 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 63 giờ sau đó được lọc trong điều kiện

chân không. Bánh ướt được khử lỏng ngưng trong điều kiện chân không trong 1 giờ 20 phút. Chất rắn được rửa bằng isopropanol (700 mL) sau đó là metyl *tert*-butyl ete (700 mL). Chất rắn được làm khô trong dòng không khí xung quanh trong 2 giờ 45 phút. Thu hồi 612 g Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat (Mẫu B). Clorua nhờ sắc ký ion 14,8% theo khối lượng. Hàm lượng nước theo phân tích Karl Fischer= 3,8% theo khối lượng.

Ví dụ 2C: Profin độ nhiễm tạp của Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat tinh thể

Bảng 7 cho thấy profin độ nhiễm tạp của Hợp chất 1-dihydroclorua (Mẫu A) và Hợp chất 1-dihydroclorua tinh thể (Mẫu B) như được đánh giá bằng phương pháp HPLC được mô tả trong Bảng 8.

Bảng 7

MẪU	Hợp chất 1	RRT _ 0,86	RRT _ 1,06	RRT _ 1,15	RRT _ 1,21	RRT _ 1,26
Mẫu A	97,5	0,4	0,7	0,18	0,7	0,55
Mẫu B	99,7	0,16	Dưới LOQ	0,1	Dưới LOQ	Dưới LOQ

Bảng 8

Chi tiết cột	Zorbax SB-C18		
Chiều dài cột	15 cm		
Đường kính trong của cột	4,6 mm		
Cỡ hạt của cột	5 µm		
Pha động A	0,05% theo thể tích TFA trong nước		
Pha động B	0,05% theo thể tích TFA trong axetonitril		
Gradient	Thời gian	%A	%B
	0	98	2
	15	2	98
	20	2	98
	20,01	98	2
	25	98	2
Dung môi hòa tan	Nước siêu tinh khiết Loại 1		
Dòng chảy	1,0 mL/phút		
Nhiệt độ cột	40°C		
Bước sóng	210 nm		
Thể tích phun	5 µL		
Nồng độ mẫu	0,3 mg/mL		
Tổng thời gian chạy	25 phút		

Thời gian lưu điển hình	Hợp chất 1: 4,9 phút
Các tính toán	Thời gian lưu tương đối của đỉnh X (RRT _X): Thời gian lưu của đỉnh X/Thời gian lưu của Hợp chất 1 Độ tinh khiết (% diện tích): $(\text{Diện tích đỉnh của Hợp chất 1})/(\sum \text{Diện tích đỉnh}) \times 100\%$ Độ nhiễm tạp (% diện tích): $\text{Độ nhiễm tạp Diện tích đỉnh}/(\sum \text{Diện tích đỉnh}) \times 100\%$ <i>Trong đó</i> $\sum$ Diện tích đỉnh là tổng số học của tất cả các diện tích đỉnh
Các chữ viết tắt: RRT=thời gian lưu tương đối; TFA = axit trifloaxetic	

Ví dụ 2D: Xác định đặc điểm XRPD

Hợp chất 1-dihydroclorua tinh thể (từ ví dụ 2B) được phân tích bằng HR-XRPD (FIG. 2). Dựa trên số liệu tinh thể đơn có sẵn cho monohydrat (FIG. 3) đã kết luận rằng dạng tinh thể này đại diện cho monohydrat của muối dihydroclorua của Hợp chất 1. Dạng tinh thể này được gọi là Dạng 1. Bảng 1 liệt kê các vị trí đỉnh và cường độ của chúng đối với Dạng 1.

Ví dụ 2E: Phân tích TG/MS và DSC

Phân tích Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat bởi TG/MS (FIG. 4) cho thấy rằng sự tổn thất khối lượng 3,4% được ghi ở nhiệt độ từ 25° đến 80°C. Khối lượng này được quy cho sự tổn thất của 1 phân tử nước cho mỗi phân tử của Hợp chất 1-dihydroclorua. Kết quả này xác nhận phân tích XRPD rằng vật liệu này gồm dạng được monohydrat hóa. Hợp chất này phân hủy ở nhiệt độ trên 280°C.

FIG. 5 thể hiện vết DSC của Dạng 1 đối với việc tăng nhiệt độ theo chương trình từ 0°C đến 400°C. Vết DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu bằng khoảng 50°C. Sự kiện này tương ứng với sự bắt đầu loại nước của monohydrat. Quy trình loại nước này được đi kèm bởi sự phân hủy của hợp chất ở khoảng 290°C được báo hiệu bởi sự kiện thu nhiệt lớn. Từ thử nghiệm này đã kết luận được rằng Dạng 1 ổn định ở nhiệt độ cao, lên đến khoảng 50°C.

Ví dụ 2F: Phân tích sự hút hơi động

Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat được phân tích bằng sự hút hơi động (FIG. 6). Vật liệu này được cho qua profin hấp thụ/giải hấp đường đẳng nhiệt bắt đầu ở mức độ ẩm tương đối 45% - 95% - 0% - 45% (bước 5% ở độ ẩm tương đối (RH) thấp) ở nhiệt độ 25°C.

Nhiệt độ được duy trì không đổi ở nhiệt độ khoảng 25°C trong khoảng thời gian thử nghiệm. Đường cong với các nhãn đánh dấu hình thoi thể hiện sự thay đổi khối lượng của mẫu của Dạng 1 khi được tiếp xúc với mức độ ẩm tương đối tăng (45% RH đến 95%). Có thể thấy rằng sự hấp thụ khối lượng là khá nhỏ và ở mức độ ẩm cao, Hợp chất 1-dihydroclorua vẫn còn là Dạng 1. Điều này được xác nhận bởi độ ổn định khối lượng và thử nghiệm VH-XRPD được tiến hành (xem FIG. 7).

Đường cong với các nhãn đánh dấu hình vuông thể hiện sự thay đổi khối lượng của mẫu của Dạng 1 khi được cho qua một loạt độ ẩm tương đối giảm từ 95%RH đến 0%RH. Có thể thấy rằng khối lượng mẫu không thay đổi đáng kể giữa khoảng 55%RH đến 15%RH. Trong quá trình tiếp xúc sau đó với các giá trị độ ẩm bằng 10, 5, và 0%RH, mẫu tổn hao khoảng 4% khối lượng của nó mà tương ứng với tổn thất một phân tử nước đối với mỗi muối Hợp chất 1-dihydroclorua. Thử nghiệm VH-XRPD xác nhận rằng sự tổn thất nước được đi kèm bởi sự biến đổi thành dạng khan (Dạng 2) (xem FIG. 7).

Đường cong với nhãn đánh dấu hình tam giác thể hiện sự thay đổi khối lượng của Dạng 2 được sản xuất bởi việc loại nước của Dạng 1 kết tinh, khi được tiếp xúc với độ ẩm tương đối tăng (0 %RH đến 50 %RH). Có sự tăng khối lượng không đáng kể lên đến 25%RH, sau đó là sự tăng khối lượng rõ rệt khi Dạng 2 được tiếp xúc với 30%RH. Thử nghiệm VH-XRPD cho thấy rằng Dạng 2 biến đổi thành Dạng 1 ở các giá trị %RH trong khoảng 25-35%RH (xem FIG. 7). Các quan sát này chứng tỏ rằng Dạng 2 trải qua sự thay đổi đáng kể hàm lượng ẩm và dạng vật lý ở giá trị độ ẩm tương đối mà đại diện cho các giá trị được chỉ rõ trong các thiết bị sản xuất dược phẩm.

Ví dụ 2G: Phân tích XRPD độ ẩm thay đổi

Để xác nhận giả thuyết về sự thay đổi dạng rắn ở mức độ ẩm tương đối từ 40% đến 0%, phân tích XRPD độ ẩm thay đổi (VH-XRPD) được thực hiện. Mẫu được cho qua profin độ ẩm ở mức độ ẩm tương đối bằng 45 – 75 – 20 – 15 – 10 – 30 – 35 – 45%

ở nhiệt độ 30°C. Ở mỗi bước, hai nhiễu xạ đồ được ghi. Nhiễu xạ đồ thứ nhất được ghi khi đạt đến độ ẩm mục tiêu và nhiễu xạ đồ thứ hai được ghi sau khi mẫu đã đạt đến trạng thái cân bằng trong 1 giờ ở mỗi mức độ ẩm. Khi xuất hiện sự thay đổi pha và nếu tốc độ biến đổi là nhanh hơn so với thời gian quét, thì nhiễu xạ đồ thể hiện các đỉnh của dạng ban đầu tại thời điểm bắt đầu (góc 2 θ thấp) và các đỉnh của dạng được biến đổi ở cuối nhiễu xạ đồ (góc 2 θ cao hơn). Các đỉnh mạnh nhất của Dạng 1 (dihydroclorua monohydrat) là trong khoảng từ 9,5 đến 24,5° 2 θ .

Các nhiễu xạ đồ xếp chồng ghi được ở các mức độ ẩm tương đối khác nhau được thể hiện trên FIG. 7. Mức RH xác định được và loại bước biến đổi RH đang diễn ra (hấp thụ hoặc giải hấp) được tìm thấy trên phía tay phải. Vật liệu này thể hiện sự thay đổi rõ ràng trong nhiễu xạ đồ biểu thị sự chuyển pha do sự hấp thụ ẩm gây ra. Trong quá trình giải hấp, vật liệu được biến đổi ở mức độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 20% đến 15% thành Dạng 2, dạng khan. Trong quá trình hấp thụ, Dạng 2 được biến đổi lại thành Dạng 1 ở mức độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 30% đến 35%. Phân tích DVS cho thấy sự hấp thụ ẩm đáng kể trong khoảng từ 40% đến 95% RH. Kết quả VH-XRPD không đưa ra bằng chứng về các thay đổi dạng bổ sung ở các giá trị này.

Ví dụ 2H: Xác định đặc điểm của Dạng 2

Từ thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X độ ẩm thay đổi được tiến hành đối với Dạng 1, dạng kết tinh thứ hai của Hợp chất 1-dihydroclorua được phát hiện. Dạng này được ký hiệu là Dạng 2. Để xác định đặc điểm thêm đối với Dạng 2, một số vật liệu được điều chế bằng cách làm khô trong chân không Dạng 1 ở nhiệt độ 40°C trong 18 giờ. FIG. 8 thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD của Dạng 2. Phân tích mẫu rắn của Dạng 2 bằng TGA chứng tỏ tính chất khan của chất rắn này. Nhiệt trọng và biểu đồ nhiệt thu được bởi phân tích DSC cho thấy không có sự kiện nhiệt bất kỳ trước khi phân hủy ở nhiệt độ 280°C và không có sự tổn thất khối lượng bất kỳ trong quá trình làm khô (FIG. 9). Bảng 2 liệt kê các vị trí đỉnh và cường độ của chúng đối với Dạng 2.

Phân tích VH-XRPD và DVS được tiến hành trên các vật liệu ban đầu gợi ý rằng có mối quan hệ động và thuận nghịch giữa Dạng 2 khan và Dạng 1 monohydrat. Tỷ lệ biến đổi của Dạng 2 thành Dạng 1 dưới dạng hàm của giá trị độ ẩm tương đối được nghiên cứu bởi thử nghiệm hấp thụ ẩm đường đẳng nhiệt ở các giá trị độ ẩm

tương đối cố định. Tóm lại, mẫu rắn của Dạng 2 được điều chế bằng cách làm khô Dạng 1. Mẫu này được đặt trong máy DVS và được ủ trong 1 giờ ở mức độ ẩm đã được biểu thị trong khi sự thay đổi khối lượng được ghi. Kết quả được thể hiện trên FIG. 10A và FIG. 10B. Tỷ lệ biến đổi phụ thuộc vào mức độ ẩm tương đối. Tỷ lệ cao nhất đạt được ở 45% RH trong khi đó tỷ lệ thấp nhất đạt được ở 30% RH. Ở bên phải cho thấy mối quan hệ tuyến tính giữa mức ẩm được áp dụng và tỷ lệ biến đổi.

Tóm tắt

Hợp chất 1-dihydroclorua được xác định đặc điểm vật lý bởi các kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X, phân tích nhiệt, và sự hút hơi động. Các nghiên cứu tồn thất trong quá trình làm khô được thực hiện bởi phân tích TG/MS chứng tỏ rằng vật liệu gồm dạng rắn kết tinh monohydrat hóa của Hợp chất 1-dihydroclorua. Dạng cụ thể này được ký hiệu là Dạng 1. Vật liệu cho thấy sự phân hủy ở nhiệt độ lớn hơn 280°C. Xác định đặc điểm bởi phân tích DVS cho thấy mẫu loại nước/hydrat hóa ở giá trị độ ẩm tương đối từ 0% đến 40% ở nhiệt độ 25°C với độ trễ rõ ràng. Sự có mặt của độ trễ gợi ý sự thay đổi pha từ monohydrat thành dạng kết tinh khan. Sự chuyển pha này có thể được xác nhận bởi nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X biến đổi mà cho thấy sự biến đổi của Dạng 1 (monohydrat) thành Dạng 2 (khan).

Xác định đặc điểm vật lý của Hợp chất 1-dihydroclorua đã xác nhận sự tồn tại của hai dạng kết tinh. Dạng chính là monohydrat được ký hiệu là Dạng 1 và dạng kia là dạng khan, Dạng 2. Nghiên cứu sự hút hơi động đã cho thấy rằng trong điều kiện môi trường xung quanh, dạng monohydrat hóa của Hợp chất 1-dihydroclorua là dạng ổn định nhất. Chỉ ở mức độ ẩm tương đối thấp hoặc làm khô dưới nhiệt độ cao và/hoặc trong điều kiện chân không, dạng khan mới được quan sát thấy trong nghiên cứu này. Sự biến đổi lẫn nhau giữa hai dạng rắn này là nhanh và thuận nghịch.

Ví dụ 3: Độ hòa tan trong nước của Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat dưới dạng hàm của pH

Lượng đã biết của Hợp chất 1 được cân trực tiếp vào lọ 5 ml và 1 ml của mỗi đệm phosphat được bổ sung; các dung dịch thu được được giữ ở nhiệt độ có kiểm soát (25°C) và được khuấy từ trong khoảng thời gian lên đến 24 giờ. Lượng nhỏ của huyền phù hoặc dung dịch thu được được ly tâm (14000 vòng/phút trong 10 phút) và được rút ở hai thời điểm xác định trước (4 giờ và 24 giờ) được pha loãng một cách thích hợp và

được phân tích bằng HPLC-UV sử dụng các thông số của phương pháp phân tích được tóm tắt trong Bảng 9.

Bảng 9

Mô tả	Giá trị
Loại cột	Zorbax SB-C18
Chiều dài cột [cm]	15
Đường kính trong [cm]	0,46
Cỡ hạt [μm]	5
Pha động	A: 0,05 %theo thể tích TFA trong nước; B: 0,05 % theo thể tích TFA trong axetonitril
Bước 1: Thời gian-Reserv.A-Reserv.B	T=0 phút 98%A - 2%B
Bước 2: Thời gian-Reserv.A-Reserv.B	T=15 phút 2%A / 98%B đến 20,0 phút
Bước 3: Thời gian-Reserv.A-Reserv.B	T=20,01 phút 98%A / 2%B đến 25,0 phút
Lưu lượng [mL/phút]	1
Nhiệt độ cột [$^{\circ}\text{C}$]	40
Loại bộ dò	UV
Bước sóng(nm)	210
Thể tích phun (μL)	5

Số liệu độ hòa tan của Hợp chất 1-dihydroclorua monohydrat và giá trị độ pH được báo cáo trong Bảng 10.

Bảng 10

Môi trường (Đệm phosphat)	pH (4 giờ)	pH (24 giờ)	Nồng độ (mg/ml) 4 giờ	Nồng độ (mg/ml) 24 giờ	Quan sát bằng mắt thường (4 giờ)	Quan sát bằng mắt thường (24 giờ)
pH 4	3,9	3,9	> 143	132,8	Dung dịch sạch, trong suốt	Dung dịch trong suốt nhưng chất kết tủa giống như gel bám dính vào lọ
pH 5	4,9	4,9	> 135	107,0		
pH 6	6,2	6,2	> 135	101,6		
pH 7	7,1	7,0	> 133	87,8		Dung dịch màu vàng và có thể quan sát
pH 8	8,1	8,1	> 127	68,3		
pH 9	8,7	8,9	> 109	61,4		

Môi trường (Đệm phosphat)	pH (4 giờ)	pH (24 giờ)	Nồng độ (mg/ml) 4 giờ	Nồng độ (mg/ml) 24 giờ	Quan sát bằng mắt thường (4 giờ)	Quan sát bằng mắt thường (24 giờ)
						thấy chất kết tủa đính

Ví dụ 4: Độ ổn định vật lý của Hợp chất 1-dihydroclorua

Nghiên cứu độ ổn định vật lý của Hợp chất 1-dihydroclorua (hỗn hợp của Dạng 1 và Dạng 2 được tiến hành. Mẫu rắn của Hợp chất 1-dihydroclorua được ủ trong bốn điều kiện độ ẩm tương đối và nhiệt độ: 5°C/RH môi trường xung quanh, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH và 40°C/75% RH. Ở các khoảng đều đặn, hợp chất được phân tích bằng HR-XRPD và TGMS. Sau ba ngày tiếp xúc, dạng tinh thể ban đầu của Hợp chất 1-dihydroclorua cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành Dạng 1 (monohydrat) ở cả bốn điều kiện được thử nghiệm. Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể đối với dạng rắn trong quá trình ủ trong khoảng thời gian kéo dài (ít nhất lên đến 1 tháng).

Hàm lượng nước của mỗi mẫu được xác định bằng phân tích TGMS và được thể hiện trên FIG. 11. Sau 3 ngày tiếp xúc, hàm lượng nước tăng từ 3,1% đến giá trị nằm trong khoảng từ 3,8 đến 4,1% (tương ứng với 1 hoặc 1,1 phân tử nước cho mỗi phân tử của Hợp chất 1-dihydroclorua. Hàm lượng nước phù hợp với tính chất monohydrat của Hợp chất 1-dihydroclorua Dạng 1. Phân tích TGMS được ghi đối với quá trình ủ 2 tuần và 1 tháng cũng theo 3,8% nước (1 phân tử nước cho mỗi phân tử của API).

Số liệu này cho thấy rằng Dạng 1 ổn định về mặt vật lý và không hấp thụ ẩm trong các điều kiện thử nghiệm. Không quan sát thấy sự thay đổi pha tinh thể đối với các mẫu được ủ trong 4 tuần. Ngoài ra, không có sự thay đổi đáng kể hàm lượng nước được ghi trong các điều kiện tiếp xúc với các điều kiện và thời gian khác nhau.

Ví dụ 5: Sàng lọc dạng đa hình của Hợp chất 1-dihydroclorua

Tạo ra bột vô định hình của Hợp chất 1-dihydroclorua.

Khoảng 20 mg Hợp chất 1-dihydroclorua được cân vào chín lọ thủy tinh riêng rẽ dung tích 1,8 mL, và chín hệ dung môi được chọn được bổ sung vào các lọ này trong các bước cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Trong một số hệ dung môi

(2-propanol-nước, 1,4-dioxan/nước, tetrahydrofuran/nước, etanol/nước, axeton/nước, và axetonitril/nước; tất cả theo tỷ lệ 90/10 theo thể tích) API không hòa tan; do đó, các thử nghiệm được loại bỏ. Các dung dịch (có nguồn gốc từ metanol/nước, tỷ lệ 90/10 theo thể tích; dimetylsulfoxit/nước, tỷ lệ 1/1 theo thể tích; và nước) được làm đông lạnh trong nitơ lỏng sau đó là làm khô bằng cách sử dụng Crys Alpha 2-4 LO trong 24 giờ. Làm khô thêm ở nhiệt độ 50°C và 5 mbar được áp dụng trong 4 giờ. Chất rắn thu được được phân tích bằng HT-XRPD. Từ một dung môi, nước, chất rắn vô định hình thu được. Các điều kiện này được tăng theo tỷ lệ để sản xuất 1600 mg chất rắn vô định hình để sàng lọc dạng đa hình.

Thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình

Thiết kế sàng lọc dạng đa hình toàn diện được đặc trưng bởi việc sử dụng các kỹ thuật kết tinh khác nhau kết hợp với nhiều dung môi và hỗn hợp dung môi khác nhau. Mức độ đa dạng của sàng lọc sẽ phụ thuộc vào profin độ hòa tan của API. Một số kiểu kết tinh nhất định như sự cân bằng của huyền phù đòi hỏi độ hòa tan trung bình, trong khi đó, sự kết tinh đối dung môi dựa vào các dung môi với độ hòa tan tốt và các dung môi có độ hòa tan gần zero.

Sàng lọc dạng đa hình gồm các kiểu kết tinh sau:

- Sự cân bằng dung môi ở RT và 50°C trong 25 hệ dung môi;
- Kết tinh bay hơi;
- Kết tinh làm lạnh có lọc nóng;
- Kết tinh cấp tốc sử dụng việc bổ sung kháng dung môi;
- Kết tinh bằng chu trình nhiệt;
- Khuấy âm;
- Khuếch tán hơi lên trên chất rắn;
- Khuếch tán hơi vào chất lỏng.

Chất rắn thu được từ các thử nghiệm kết tinh khác nhau được phân tích bằng XRPD công suất cao (HT-XRPD). Nếu liên quan, dịch cái được để cho bay hơi hoàn toàn, và chất rắn còn lại được phân tích bằng HT-XRPD. Sau đó, tất cả các chất rắn

được tiếp xúc với điều kiện lão hóa gia tốc trong 48 giờ ở nhiệt độ 40°C và 75%RH (AAC).

Từ sàng lọc dạng đa hình, bốn nhiễu xạ đồ mới được xác định ngoài hai dạng đã biết của Hợp chất 1-dihydroclorua, Dạng 1 và Dạng 2. Dạng 1 là dạng rắn được tìm thấy nhiều nhất trong sàng lọc dạng đa hình này. Nhiễu xạ đồ mới được ký hiệu là Dạng 3, 4, 5 và 6. Tất cả các dạng này đều được tìm thấy với tần suất thấp và ít là tinh thể. Tất cả các dạng này đều không ổn định về mặt vật lý vì sự biến đổi thành Dạng 1 được quan sát thấy khi tiếp xúc với các điều kiện ứng suất thời gian ngắn (2 ngày ở nhiệt độ 40°C và 75%RH). Các mẫu HT-XRPD của các dạng mới 3, 4, 5 và 6 được thể hiện trên FIG. 12, FIG. 13, FIG. 14, và FIG. 15, một cách tương ứng. Bảng 11 đưa ra tóm tắt về các điều kiện thử nghiệm trong đó các dạng này thu được.

Bảng 11. Tóm tắt dạng rắn của Hợp chất 1-dihydroclorua được tìm thấy trong quá trình sàng lọc dạng đa hình. Độ ổn định vật lý của các dạng này được xác định trong quá trình tiếp xúc với nhiệt độ 40°C và 75%RH trong 2 ngày (AAC). (S) biểu thị dung môi, (AS) biểu thị đối dung môi. Tất cả các tỷ lệ đều là tỷ lệ thể tích/thể tích.

Dạng	Độ ổn định vật lý trong quá trình tiếp xúc với AAC	Điều kiện kết tinh	Dung môi kết tinh
1	Sbảng	-	-
2 (với các vết của Dạng 1)	Được biến đổi thành Dạng 1	Sự cân bằng dung môi 50°C	1,2-Dimetoxyetan, DMF, DMA, DMSO/DCM (5/95), DMSO/MTBE (5/95), DMA/toluen (5/95), DMSO/anisol (75/25), NMP/THF (50/50), THF/nước (80/20)
		Chu trình nhiệt	NMP/THF (50/50), DMSO/anisol (25/75)
		Đối dung môi	Nước (S), THF (AS)
3	Được biến đổi thành Dạng 1	Sự cân bằng dung môi RT (chất rắn ướt)	rượu iso-Amylic
4	Được biến đổi thành Dạng 1	Sự cân bằng dung môi RT (chất rắn ướt)	TFE
		Kết tinh làm lạnh	TFE
		Sàng lọc hydrat	Nước/IPA (2,6/97,4)
5	Được biến đổi thành Dạng 1	Sự cân bằng dung môi RT	rượu iso-Amylic

Dạng	Độ ổn định vật lý trong quá trình tiếp xúc với AAC	Điều kiện kết tinh	Dung môi kết tinh
		(chất rắn được làm khô)	
		Sự cân bằng dung môi 50°C	rượu iso-Amylic
		Lọc nóng	Cloroform/isopropyl axetat (50/50)
6	Được biến đổi thành Dạng 1	Sự cân bằng dung môi 50°C	1,2-Dimetoxetan, DMSO/DCM (5/95), DMF/anisol (5/95)
		Kết tinh làm lạnh	Etanol/p-xylen (50/50)
		Kết tinh bay hơi	1-Propanol
		Sàng lọc hydrat 35°C & 50°C	Nước/IPA (0,7/99,3, 2,6/97,4)

Tất cả các dạng đề cập trên đây ngoại trừ Dạng 3 được phân tích thêm bằng DSC, TGMS, và HPLC. Phần mô tả ngắn về việc xác định đặc điểm nhờ phân tích được đưa ra dưới đây.

Dạng 3 thu được dưới dạng pha tinh thể tinh khiết trong một thử nghiệm. Không thể tiến hành phân tích thêm trên dạng này do độ ổn định vật lý hạn chế. Dạng này được phát hiện thấy trong chất rắn thu được từ rượu iso-Amylic sau khi được làm khô trong điều kiện môi trường xung quanh. Trong quá trình làm khô trong điều kiện chân không, xảy ra sự biến đổi thành Dạng 1. Ngoài ra, trong quá trình tiếp xúc với ứng suất trong thời gian ngắn, Dạng 3 được biến đổi thành Dạng 1.

Dạng 4 được phát hiện thấy trong một số thử nghiệm kết tinh được thực hiện trong TFE, 1,4-dioxan và IPA/nước. Phân tích nhiệt xác nhận rằng Dạng là dạng solvat hóa/hydrat hóa hỗn hợp. Dựa trên hàm lượng dung môi/nước khác nhau được xác định đối với một số mẫu Dạng 4, các tác giả sáng chế giả định rằng Dạng 4 là lớp hydrat/solvat hỗn hợp đẳng cấu.

Dạng hydrat hóa/solvat hóa rượu iso-Amylic hỗn hợp được xác định từ thử nghiệm sự cân bằng dung môi được thực hiện trong rượu iso-Amylic. Dạng rắn mới này được ký hiệu là Dạng 5, dạng này dường như là ổn định về mặt vật lý trong quá trình làm khô trong điều kiện chân không; tuy nhiên, trong quá trình tiếp xúc với AAC, quan sát thấy sự biến đổi thành Dạng 1.

Dạng 6 được phát hiện thấy là chiếm ưu thế trong thử nghiệm sàng lọc hydrat được thực hiện trong hỗn hợp IPA/nước nhưng ngoài ra, nó còn được xác định trong một số thử nghiệm cân bằng dung môi được thực hiện trong các dung môi khác nhau, như 1,2-dimetoxyetan, DMSO/DCM và DMF/anisol. Dạng 6 chủ yếu được phát hiện thấy từ các chất rắn được làm khô trong điều kiện chân không; tuy nhiên, quan sát thấy sự biến đổi thành Dạng 1 sau AAC. Xác định đặc điểm nhờ phân tích gợi ý rằng Dạng 6 là dạng hydrat hóa/solvat hóa hỗn hợp. Dựa trên các dung môi khác nhau mà có thể được kết hợp vào cấu trúc của Dạng 6, các tác giả sáng chế giả định rằng dạng này tạo thành nhóm lớp hydrat/solvat hỗn hợp đẳng cấu chứa các phân tử dung môi hữu cơ khác nhau.

Sàng lọc hydrat

Các thử nghiệm cân bằng dung môi được thực hiện trong một số hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ để nghiên cứu sự tạo thành các dạng hydrat hóa khác. Huyền phù của Hợp chất 1-dihydroclorua vô định hình được điều chế trong 15 hỗn hợp nước/dung môi với các hoạt tính khác nhau của nước. Huyền phù được khuấy trong 7 ngày ở nhiệt độ 5°C, 20°C, 35°C và 50°C.

Sau khi kết thúc thời gian cân bằng, chất rắn còn lại được phân tích bằng HT-XRPD khô trong điều kiện môi trường xung quanh và được làm khô trong điều kiện chân không. Dịch cái được phân tích bằng chuẩn độ Karl Fisher để xác định hàm lượng nước. Ba thử nghiệm không cho thấy chất rắn sau các điều kiện cân bằng. Các dung dịch từ các thử nghiệm được làm bay hơi trong điều kiện chân không (200 mBar) và chất rắn đã làm khô thu được được phân tích bằng HT-XRPD. Sau đó, tất cả các chất rắn được tiếp xúc với 40°C và 75% RH trong hai ngày.

Từ hầu hết các điều kiện kết tinh, monohydrat Dạng 1 đã kết tinh.

Từ hỗn hợp IPA/nước, Dạng 4, Dạng 6 và hỗn hợp của các dạng này với Dạng 1 được xác định ở hàm lượng nước thấp (<5%). Tại giá trị hoạt tính nước lớn hơn 0,5, Dạng 1 được monohydrat hóa được xác định trong tất cả các trường hợp. Dựa trên việc xác định đặc điểm nhờ phân tích, Dạng 4 và 6 dường như là các dạng hydrat hóa/solvat hóa hỗn hợp mà trong quá trình tiếp xúc với điều kiện ứng suất thời gian ngắn được biến đổi thành Dạng 1.

Thử nghiệm cân bằng dung môi được thực hiện trong etyl axetat/nước cho thấy sự khác nhau trong dạng rắn được đánh giá với các chất rắn được làm khô trong điều kiện môi trường xung quanh và trong điều kiện chân không. Dạng 1 được xác định trong hầu hết các chất rắn được làm khô trong điều kiện môi trường xung quanh. Trong quá trình làm khô trong điều kiện chân không, các hỗn hợp của Dạng 1 và 2 được xác định. Dạng 6 được xác định trong hỗn hợp với Dạng 1 tại giá trị hoạt tính nước thấp hơn 0,3 ở nhiệt độ lớn hơn 35°C. Sự có mặt của Dạng 2 không chỉ được quan sát thấy khi sử dụng nhiệt độ cao và hàm lượng nước cao mà còn được quan sát thấy ở nhiệt độ thấp hơn 20°C và hàm lượng nước thấp.

Xu hướng tương tự được quan sát thấy đối với các thử nghiệm được thực hiện trong axetonitril/nước. Tất cả các chất rắn được làm khô trong điều kiện môi trường xung quanh đều được quy cho Dạng 1. Trong quá trình làm khô các chất rắn trong điều kiện chân không, trong một số trường hợp, sự biến đổi một phần thành Dạng 2 được quan sát thấy. Quan sát này được chú ý đối với thử nghiệm cân bằng dung môi được thực hiện ở nhiệt độ lớn hơn 35°C. Các thử nghiệm được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn 25°C không cho thấy sự biến đổi dạng rắn bất kỳ trong quá trình làm khô.

Nghiên cứu độ ổn định vật lý được thực hiện trong 2 ngày ở nhiệt độ 40°C/75%RH dẫn đến việc nhận diện được Dạng 1. Tất cả các mẫu bột mới được phát hiện trong nghiên cứu này đều cho thấy sự biến đổi thành Dạng 1 ban đầu.

Ví dụ 6: Độ ổn định của chế phẩm kết hợp

Độ ổn định của các dung dịch chứa nước của Hợp chất 1-dihydroclorua kết hợp với meropenem ở độ pH 5,0 so với độ ổn định của Hợp chất 1-dihydroclorua kết hợp với cefepime ở độ pH 5,0 sau 24 giờ được nghiên cứu. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 12

Bảng 12

	% có mặt ở độ pH 5,0 ở nhiệt độ 25°C		
Thời gian trôi qua	24 giờ	24 giờ	20 giờ
Thành phần dung dịch	Hợp chất 1	meropenem	cefepime
Hợp chất 1	100	-	-
Meropenem	-	89	-
cefepime	-	-	99
Hợp chất 1	57	20	-

	% có mặt ở độ pH 5,0 ở nhiệt độ 25°C		
Thời gian trôi qua	24 giờ	24 giờ	20 giờ
Thành phần dung dịch	Hợp chất 1	meropenem	cefepime
+meropenem			
Hợp chất 1 +cefepime	99,9	-	99,1

Ví dụ 7: Công hiệu của chế phẩm kết hợp

Các kết quả được thể hiện trong ví dụ 7A-7D cho thấy rằng hỗn hợp cefepime/Hợp chất 1 là hiệu quả hơn so với hỗn hợp meropenem/Hợp chất 1 chống lại nhiều sinh vật khác nhau.

Ví dụ 7A: *Elizabethkingia meningoseptica*

Elizabethkingia meningoseptica là vi khuẩn hình que Gram âm biểu hiện 2 metallo-beta-lactamaza nhiễm sắc thể (cả hai đều là carbapenemaza) và serin xephalosporinaza lớp A CME (AAC, 2012, 1686-1692). Các kết quả thử nghiệm MIC (N=10 chủng) được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 13

Hợp chất	Khoảng	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S@8
Cefepime	16-32	16	32	0
Cef/Hợp chất 1@4	2-8	4	4	100
Meropenem	16-128	64	128	0
Mero/ Hợp chất 1@4	4-16	8	16	70

Ví dụ 7B: *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia là bacillus Gram âm. Nó là mầm bệnh MDR cơ hội. Nó có liên quan đến các lây nhiễm với tình trạng bệnh tật và tử vong cao ở các cá thể bị suy yếu và tổn hại miễn dịch nghiêm trọng. Các kết quả thử nghiệm MIC được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14

Hợp chất	Khoảng	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S
Cefepime	1-128	32	64	20
Cef/Hợp chất 1@4	0,5-16	4	16	80
Meropenem	64->128	128	>128	0
Mero/ Hợp chất 1@4	16->128	64	>128	0

Ví dụ 7C: *Pseudomonas aeruginosa*

507 thể phân lập không mẫn cảm với meropenem (giá trị MIC đối với meropenem >8 µg/mL). Các kết quả thử nghiệm MIC được thể hiện trong Bảng 15.

Bảng 15

Hợp chất	Khoảng	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S@8
Cefepime	1-128	32	256	30,8
Cef/Hợp chất 1@4	1->64	8	>64	60
Meropenem	16->128	32	>128	0
Mero/ Hợp chất 1@4	16->128	16	64	23,9

Ví dụ 7D: *Pseudomonas aeruginosa*

554 thể phân lập không mẫn cảm với cefepime (giá trị MIC đối với cefepime >8 µg/mL). Các kết quả thử nghiệm MIC được thể hiện trong Bảng 16.

Bảng 16

Hợp chất	Khoảng	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S@8
Cefepime	16->512	32	256	0
Cef/Hợp chất 1@4	<0,06->64	8	>64	55,8
Meropenem	<0,12->128	16	>128	36,6
Mero/ Hợp chất 1@4	<0,06->64	8	64	52

Ví dụ 8: Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc ngẫu nhiên để đánh giá độ an toàn và dược động học của Hợp chất 1 ở các tình nguyện viên trưởng thành

Ví dụ 8A: Tổng quan nghiên cứu lâm sàng pha 1

Ví dụ 8 mô tả bốn nghiên cứu lâm sàng Pha 1 được thiết kế để đánh giá độ an toàn, độ dung nạp và PK của các mức liều lượng khác nhau của Hợp chất 1 khi được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc nhiều liều một mình hoặc kết hợp với cefepime chứa các thành phần sau (và được chỉ ra trong Bảng 17):

- 1) Liều đơn tăng dần (SAD) và nhiều liều tăng dần (MAD) của Hợp chất 1 ở các tình nguyện viên khỏe mạnh; và
- 2) Tương tác thuốc-thuốc liều đơn của Hợp chất 1, cefepime và metronidazol một mình và của Hợp chất 1 kết hợp với cefepime có và không có metronidazol (Phần

1), và liều lặp lại 10 ngày của Hợp chất 1 kết hợp với cefepime (Phần 2) ở các tình nguyện viên khỏe mạnh.

Bảng 17

(Các) mục đích nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Chế độ liều lượng	Số lượng đối tượng	Khoảng thời gian điều trị
Độ an toàn, độ dung nạp, và PK ở các tình nguyện viên trưởng thành	Hai phần, ngẫu nhiên, mù kép, đối chứng giả dược	Phần 1: Các liều đơn tăng dần của 62,5, 125, 250, 500, 1000 và 1500 mg Hợp chất 1 hoặc giả dược. Bao gồm mô hình nồng độ QT-hiệu quả. Phần 2: Nhiều liều tăng dần của 250, 500 và 750 mg Hợp chất 1 hoặc giả dược dưới dạng truyền IV 2 giờ q8h	Phần 1: 6 thuốc thử nghiệm và 2 giả dược ở mỗi mức liều lượng Phần 2: 9 thuốc thử nghiệm và 3 giả dược ở mỗi mức liều lượng	Liều đơn 10 ngày
DDI; Độ an toàn, độ dung nạp, và PK ở các tình nguyện viên trưởng thành	Hai phần, ngẫu nhiên, nghiên cứu tương tác thuốc -thuốc giao cắt ba chiều	Phần 1: Các liều đơn của 750 mg Hợp chất 1 một mình, 2 g cefepime một mình, 500 mg metronidazol một mình hoặc Hợp chất 1 kết hợp với cefepime có và không có metronidazol Phần 2: Cefepime 2 g với Hợp chất 1 500 mg hoặc 750 mg dưới dạng truyền IV 2 giờ q8h trong 10 ngày	Phần 1: 18 đối tượng Phần 2: 24 đối tượng (10 đối tượng/mức liều) và 4 đối tượng giả dược	Liều đơn trong mỗi trong số 5 khoảng thời gian dùng liều 10 ngày

Các chữ viết tắt: ~≈khoảng; BAT=Trị liệu tốt nhất sẵn có; DDI=tương tác thuốc-thuốc; hr=giờ; IV=trong tĩnh mạch; PK=độc động học; q8h=ba lần mỗi ngày, cách nhau 8 giờ; TBD=được xác định

Các giá trị ước tính đạt được Dược động học và Dược động học/Dược lực học mục tiêu của Hợp chất 1 ở người

Các kết quả từ nghiên cứu PK/PD phi lâm sàng *in vitro* và *in vivo*, số liệu PK ở người được thu gom trong nghiên cứu Pha 1, và số liệu liên kết huyết tương của người được sử dụng để xác định các liều trị liệu cho người cần thiết để đạt được PK/PD mục tiêu. Nghiên cứu *in vitro* đã chứng tỏ rằng sự liên kết với protein huyết thanh người của Hợp chất 1 là 37%, để lại phân đoạn tự do là 63%. Bảng 18 tóm tắt các giá trị tính toán được đối với AUC₀₋₂₄ tổng, phân đoạn tự do tương ứng (*f*AUC₀₋₂₄) và các giá trị ước tính tỷ lệ *f*AUC₀₋₂₄/MIC dựa trên điểm chuyển tiếp CLSI đã được thiết lập đối với cefepime là 8 mg/L, khi được sử dụng ở liều 2 g ba lần một ngày.

Bảng 18

Mức liều lượng (q8 giờ)	AUC ₀₋₂₄ tổng (giờ*mg/L)	<i>f</i> AUC ₀₋₂₄ (giờ*mg/L)	Tỷ lệ <i>f</i> AUC ₀₋₂₄ /MIC (đối với MIC=8 mg/L)
250	123	77	9,7
500	248	156	19,5

Các chữ viết tắt: AUC₀₋₂₄=diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương so với thời gian từ thời điểm zero đến 24 giờ; *f*AUC₀₋₂₄= diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương so với thời gian của thuốc tự do từ thời điểm zero đến 24 giờ; MIC=nồng độ ức chế tối thiểu; q8 giờ =8 giờ một lần

Các tỷ lệ *f*AUC₀₋₂₄/MIC (dựa trên giá trị MIC bằng 8 mg/L) đối với tất cả các liều ≥ 250 mg q8 giờ lớn hơn PK/PD mục tiêu cần để đạt được sự cân bằng vi khuẩn đối với các thể phân lập được nghiên cứu cho đến nay. Tương tự, các giá trị *f*AUC₀₋₂₄/MIC đối với các liều khoảng 375 mg q8 giờ (được nội suy từ số liệu đã được thể hiện) lớn hơn tỷ lệ *f*AUC₀₋₂₄/MIC cần để đạt được 1 log tiêu diệt vi khuẩn. Dựa trên các số liệu này, liều 500 mg q8 giờ tạo ra khoảng ba lần sự tiếp xúc với thuốc cần để đạt được PK/PD mục tiêu đối với sự cân bằng vi khuẩn.

Tóm tắt protocol

Quần thể:

Tổng cộng 42 đối tượng được chia vào hai phần nghiên cứu như sau:

Phần 1: Giao cắt 5 giai đoạn liều đơn: 18 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh

Phần 2: liều lặp lại ngẫu nhiên 10 ngày: 24 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh

Tiêu chuẩn bao hàm

Tiêu chuẩn bao hàm/loại trừ không có trường hợp được miễn nào. Các tiêu chuẩn bao hàm sau phải được đáp ứng đối với đối tượng thích hợp để bao hàm trong nghiên cứu:

1. Sẵn sàng tham gia trong nghiên cứu, sẵn sàng cung cấp văn bản thông báo chấp thuận, và phù hợp với các giới hạn của nghiên cứu
2. Giới tính: nam, hoặc nữ với thử nghiệm âm tính trong huyết thanh về việc mang thai (β -gonadotropin màng đệm người [β -hCG]) tại thời điểm sàng lọc và Ngày -1; nữ có thể có khả năng sinh đẻ hoặc không có khả năng sinh đẻ
3. Độ tuổi: 18 – 55 tuổi, kể cả hai đầu mút, tại thời điểm sàng lọc
4. Trọng lượng: ≥ 50 kg
5. Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI): $\geq 18,5$ kg/m² và $< 30,0$ kg/m²
6. Huyết áp bình thường, được xác định dưới dạng giá trị tâm thu ≥ 90 mm Hg và ≤ 140 mm Hg và giá trị tâm trương nhỏ hơn 90 mm Hg (Tại thời điểm sàng lọc và Ngày -1). Các giá trị nằm ngoài khoảng bao hàm này có thể được kiểm tra lại ngay khi có cơ sở hợp lý về mặt lâm sàng đối với giá trị nằm ngoài khoảng.
7. Kết quả que đo protein trong nước tiểu là âm tính hoặc lượng vết tại thời điểm sàng lọc và Ngày -1.
8. Tất cả các giá trị đối với thử nghiệm huyết học và hóa học lâm sàng của máu và nước tiểu là nằm trong khoảng bình thường hoặc được xác định dưới dạng các ngoại trừ được cho phép trong Bảng 3 tại thời điểm sàng lọc và Ngày - 1. Giá trị không nằm trong các khoảng này có thể được kiểm tra lại ngay khi có cơ sở hợp lý về mặt lâm sàng đối với giá trị nằm ngoài khoảng. Các phòng thí nghiệm sàng lọc được xác định trong Bảng 9 và Bảng 10.
9. Có khả năng và sẵn sàng kiêng rượu, từ 48 giờ (2 ngày) trước khi được nhận vào trung tâm nghiên cứu lâm sàng cho đến lần thăm khám tiếp theo.
10. Nam không bị triệt sản bằng phẫu thuật và nữ có khả năng sinh đẻ phải đồng ý sử dụng phương pháp ngừa thai hiệu quả cao trong quá trình nghiên cứu và

trong 90 ngày sau liều cuối cùng của Thuốc nghiên cứu. Phụ nữ được xem là có khả năng sinh đẻ trừ khi sau thời kỳ mãn kinh (≥ 1 năm không có kinh nguyệt) hoặc bị triệt sản bằng phẫu thuật thông qua cắt bỏ buồng trứng hai bên, thủ thuật cắt bỏ tử cung, thắt ống hai bên hoặc đặt Essure® thành công với việc kiểm tra xác nhận như nêu trong tài liệu ít nhất 3 tháng sau quy trình này.

Sự ngừa thai hiệu quả cao được xác định dưới dạng phương pháp ngừa thai có tỷ lệ thất bại $< 1\%$ khi được sử dụng phù hợp và đúng. Các phương pháp này là:

- Dụng cụ tránh thụ thai dạng hormon (ví dụ, thuốc tránh thụ thai hỗn hợp dùng qua đường miệng, miếng dán, vòng âm đạo, thuốc tiêm, và que cấy);
- Thiết bị đặt trong tử cung (IUD) hoặc hệ thống đặt trong tử cung (IUS);
- Phương pháp hàng rào ngừa thai kép (ví dụ, bao cao su cho nam giới cùng với màng tránh thai, bao cao su cho nam giới cùng với vòng tránh thai)
- Quan hệ một vợ một chồng với đối tác được phẫu thuật cắt ống dẫn tinh,
- Kiên khem hoàn toàn, theo lối sống của đối tượng.

11. Tất cả các thuốc không cần kê đơn [OTC], thuốc bổ sung cho sức khỏe, và thuốc thảo dược (ví dụ, chất chiết hèm rượu của St. John) phải được ngưng sử dụng ít nhất 14 ngày trước khi được nhận vào trung tâm nghiên cứu lâm sàng. Ngoại trừ đối với axetaminophen, mà được cho phép dùng với liều ≤ 3 g hằng ngày cho đến khi được nhận vào trung tâm nghiên cứu lâm sàng.

12. Tĩnh mạch thích hợp cho việc tiêm đưa ống thông/nhiều lần tiêm tĩnh mạch như được đánh giá bởi nghiên cứu viên tại thời điểm sàng lọc.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn bất kỳ trong số các tiêu chuẩn loại trừ sau sẽ không thích hợp để bao hàm trong nghiên cứu:

1. Nhân viên của bảo trợ viên hoặc nghiên cứu viên chính
2. Phụ nữ đang mang thai, cho con bú, hoặc đang có kế hoạch để có thai trong nghiên cứu này hoặc trong vòng 90 ngày sau khi dùng liều thuốc nghiên cứu.

3. Đàn ông có vợ đang mang thai hoặc cho con bú trong nghiên cứu này, hoặc đang có kế hoạch để có thai trong nghiên cứu này hoặc trong vòng 90 ngày sau khi dùng liều thuốc nghiên cứu.
4. Sử dụng thuốc hoặc thiết bị nghiên cứu bất kỳ trong vòng 30 ngày trước khi sàng lọc (90 ngày đối với tác nhân sinh học tiêm được).
5. Có hội chứng thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải.
6. Có các rối loạn tim mạch, hô hấp, gan, thận, dạ dày-ruột, nội tiết, tự miễn, huyết học, khối u, hoặc thần kinh học hiện nay.
7. Bệnh bất kỳ mà, theo ý kiến của nghiên cứu viên, gây ra nguy cơ không chấp nhận được cho đối tượng.
8. Bất thường ECG có ý nghĩa về mặt lâm sàng, được xác định dưới dạng QTcF trung bình bằng ≥ 450 mili giây, QTcF ngắn (< 300 mili giây), hoặc bằng chứng ECG về sự rung tâm nhĩ, méo rung tâm nhĩ, phong bế bó nhánh trái hoặc phải hoàn toàn, hội chứng Wolff-Parkinson-White, hoặc dùng máy điều hòa nhịp tim (Tại thời điểm sàng lọc hoặc Ngày-1).
9. Tiền sử trước đây hoặc hiện nay về hiện tượng chẹn tim mức độ hai và ba và/hoặc sự kéo dài khoảng thời gian PR có liên quan về mặt lâm sàng như được xác định bởi nghiên cứu viên (Tại thời điểm sàng lọc hoặc Ngày -1).
10. Tiền sử dị ứng thuốc nghiêm trọng đòi hỏi phải điều trị y tế khẩn cấp, như điều trị bằng epinephrin trong phòng cấp cứu.
11. Tiền sử về phản ứng quá mẫn bất kỳ sau khi dùng xephalosporin, penicillin hoặc các thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác.
12. Tiền sử quá mẫn với metronidazol hoặc các dẫn xuất nitroimidazol khác.
13. Đòi hỏi việc sử dụng điều đặn thuốc cho tình trạng bệnh lý mạn tính hoặc đã uống thuốc kê đơn hoặc nhận được sự chủng ngừa trong vòng 14 ngày trước Ngày -1. Thuốc tránh thụ thai dạng hormon được cho phép.
14. Sử dụng > 3 gam acetaminophen 3 ngày hoặc nhiều hơn trong khoảng thời gian 14 ngày trước khi sàng lọc.

15. Hoạt động vật vã, tắm nắng, và chơi môn thể thao đối kháng giữa các vận động viên trong vòng 48 giờ (2 ngày) trước khi được nhận vào trung tâm nghiên cứu lâm sàng và trong khoảng thời gian nghiên cứu.
16. Tiền sử hiến tặng 450 mL máu trong vòng 60 ngày trước khi dùng liều ở trung tâm nghiên cứu lâm sàng hoặc hiến máu theo kế hoạch trước 30 ngày đã trôi qua từ liều cuối cùng của thuốc nghiên cứu.
17. Cho tặng huyết tương hoặc tiểu cầu trong vòng 7 ngày dùng liều và trong toàn bộ nghiên cứu.
18. Hiện đang nghi ngờ là lạm dụng thuốc hoặc rượu như được xác định trong tài liệu Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision criteria.
19. Tiền sử gần đây về việc tiêu thụ rượu nhiều hơn 2 ngụm rượu chuẩn mỗi ngày tính trung bình (1 ngụm rượu chuẩn = 10 gam rượu).
20. Kết quả thử nghiệm dương tính với thuốc hoặc rượu tại thời điểm sàng lọc hoặc Ngày -1.
21. Thử nghiệm sàng lọc dương tính đối với kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), kháng thể kháng virus viêm gan C (HCV), hoặc kháng thể kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) 1 và 2.
22. Nhiệt độ $>38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc bệnh cấp tính vào ngày tiếp nhận (Ngày -1).
23. Trước đây đã tham gia nghiên cứu về Hợp chất 1.

Sản phẩm nghiên cứu

Độ đồng nhất của sản phẩm nghiên cứu và giả dược

Hợp chất 1 được cung cấp trong các lọ thủy tinh chứa 500 mg chất rắn được làm khô đông lạnh. Hợp chất 1 được hoàn nguyên tại vị trí với nước vô trùng để tiêm.

Vị trí này nhận các sản phẩm sau đây từ hiệu thuốc hoặc các nhà bán buôn:

- Cefepime để truyền IV
- Viên nén giải phóng tức thì Metronidazol 500mg
- Natri clorua để tiêm theo Dược điển Hoa Kỳ (USP) 0,9%
- Nước để tiêm.

Mục tiêu:

Phần 1:

Sơ cấp:

- Đánh giá dược động học (PK) của Hợp chất 1 và cefepime sau khi dùng liều đơn một mình và trong hỗn hợp (Phần 1A).

Thứ cấp:

- Đánh giá PK của metronidazol PK sau khi dùng một mình liều đơn của metronidazol và trong hỗn hợp với Hợp chất 1 và cefepime (Phần 1B).
- Đánh giá PK của Hợp chất 1 và cefepime sau khi dùng liều đơn của Hợp chất 1 và cefepime được sử dụng đồng thời khi được sử dụng đồng thời với metronidazol (Phần 1B).
- Đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp liều đơn của Hợp chất 1 kết hợp với cefepime, có và không có metronidazol so với một mình Hợp chất 1, cefepime, và metronidazol ở những tình nguyện viên là người trưởng thành khỏe mạnh.

Phần 2:

Sơ cấp

- Đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của liều nhắc lại (10 ngày) của hai mức liều của Hợp chất 1 kết hợp với cefepime ở những tình nguyện viên là người trưởng thành khỏe mạnh.

Thứ cấp:

- Đánh giá nồng độ đáy huyết tương của Hợp chất 1 và cefepime với các liều nhắc lại (10 ngày) của hai mức liều của Hợp chất 1 được sử dụng đồng thời với cefepime ở những tình nguyện viên là người trưởng thành khỏe mạnh.

Khai thác:

- Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của huyết thanh và nước tiểu ở nồng độ đỉnh và nồng độ đáy.

Thiết kế nghiên cứu:

Đây là nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc, một tâm, được chọn ngẫu nhiên, pha 1, ở những tình nguyện viên là nam và nữ trưởng thành khỏe mạnh. Nghiên cứu này gồm hai phần độc lập. Mỗi phần tuyển chọn các nhóm đối tượng riêng rẽ. Các đối tượng thích hợp được cho phép tham gia vào phần 1 hoặc phần 2, nhưng không phải cả hai.

Phần 1

Phần 1 tuyển chọn 18 đối tượng vào nhóm đánh giá liều đơn, được chọn ngẫu nhiên gồm năm điều trị với thiết kế bất chéo 3 giai đoạn (Phần 1A) và giao nhau 3 giai đoạn (Phần 1B) tuần tự. Đối tượng không đáp ứng các nguyên tắc tạm dừng bất kỳ trong Phần 1A là thích hợp để tái lựa chọn ngẫu nhiên vào Phần 1B.

Phần 2

Phần 2 tuyển chọn 24 đối tượng vào nhóm đánh giá mù kép, được chọn ngẫu nhiên gồm ba điều trị trong thiết kế nhóm song song.

Cơ sở hợp lý

Dựa trên những dữ liệu phi lâm sàng sẵn có, và các dữ liệu từ việc sử dụng liều đơn và nhiều liều ở người, việc phát triển hơn nữa Hợp chất 1 kết hợp với chất kháng sinh β -lactam được cho phép. Nghiên cứu này cung cấp đánh giá về độ an toàn và dược động học của Hợp chất 1 kết hợp với cefepime có và không có metronidazol trong thiết kế bất chéo liều đơn nhiều giai đoạn trong Phần 1, và đánh giá về độ an toàn, khả năng dung nạp, và dược động học (PK) của nhiều liều của Hợp chất 1 được sử dụng kết hợp với cefepime trong Phần 2.

Hợp chất 1 được sử dụng dưới dạng truyền trong tĩnh mạch (IV) qua 2 giờ.

Cơ sở lựa chọn đối tượng

Do thiết kế nghiên cứu, rủi ro thấp về khía cạnh độc tính có ý nghĩa về mặt lâm sàng ở các mức tiếp xúc dự đoán trước, và việc không có lợi ích tiềm năng bất kỳ, đối tượng khỏe mạnh được chọn cho quần thể nghiên cứu này. Hơn nữa, việc sử dụng đối tượng khỏe mạnh ngược lại với bệnh nhân cho phép sự giải thích rõ hơn các kết quả nghiên cứu, vì không có các yếu tố trùng hợp thu được từ các thay đổi về trạng thái bệnh và/hoặc thuốc đi kèm.

Ví dụ 8B: Phần 1 của nghiên cứu nhiều liều

Phần 1A

Tất cả các điều trị trong Phần 1A được sử dụng dưới dạng một lần truyền IV 2 giờ và được bao gồm trong các điều trị trong Bảng 19. Tất cả các đối tượng đều nhận ba điều trị. Việc dùng liều diễn ra vào ngày 1, ngày 4, và ngày 7. Trình tự sử dụng được chọn ngẫu nhiên.

Các mô tả về điều trị trong Phần 1A là như trong Bảng 19.

Bảng 19

Điều trị	Mô tả điều trị
A	750 mg Hợp chất 1
B	2 g cefepime
C	750 mg Hợp chất 1 + 2 g cefepime

Phần 1B

Phần 1B bao gồm hai điều trị, được sử dụng theo trình tự điều trị được chỉ định trong mã ngẫu nhiên hóa. Việc dùng liều diễn ra vào ngày 10 và ngày 13. Các điều trị được mô tả trong Bảng 20.

Bảng 20

Điều trị	Mô tả điều trị
D	metronidazol 500 mg + Hợp chất 1 750 mg + cefepime 2g
E	metronidazol 500 mg + 2 g cefepime

Các chú ý của nghiên cứu:

- Mỗi giai đoạn điều trị lặp lại các đánh giá được chỉ định.
- Đối tượng được cho ra về sau khi hoàn tất tất cả các đánh giá ngày 15.
- Nếu đối tượng rút khỏi nghiên cứu trước ngày 15, tất cả các đánh giá ET được hoàn tất tại thời điểm gián đoạn. Đánh giá theo lịch trình được thu thập trong vòng 1 ngày của ET có thể được sử dụng thay cho đánh giá ET.
- Các kiểm tra chung hoặc kiểm tra nhằm vào triệu chứng bổ sung có thể được thực hiện ở các thời điểm khác, với sự thận trọng của người nghiên cứu độc lập.
- Việc sàng lọc bao gồm đo chiều cao, cân nặng, và tính BMI. Ngày 1 bao gồm cân và tính BMI.
- Thí nghiệm lâm sàng bao gồm huyết thanh học (HBsAg, kháng thể kháng HCV, và kháng HIV 1 và 2) khi sàng lọc.
- Mẫu PK được thu thập trước mỗi sử dụng điều trị và ở 0,5, 1, 2 (kết thúc truyền), 2,25, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 và 48 giờ sau khi bắt đầu truyền.
- Các biến cố bất lợi (AE) được thu thập từ khi nhận (ngày 1) cho đến khi hoàn tất việc thăm khám tiếp theo. AE bất kỳ tiếp diễn ở lần thăm khám tiếp theo được theo dõi cho đến khi giải quyết được hoặc được làm ổn định.

- Đối tượng nhận một liều điều trị ngẫu nhiên được chỉ định vào ngày 1, 4, 7, 10, và 13. Tất cả các đối tượng nhận tất cả các điều trị theo thứ tự được chỉ định trước theo kế hoạch chọn ngẫu nhiên. Hợp chất 1 và cefepime được sử dụng IV. Metronidazol được sử dụng qua đường miệng.
- Mức FSH được bao gồm khi sàng lọc ở người nữ sau mãn kinh.

Ví dụ 8C: Phần 2 của nghiên cứu nhiều liều

Ở phần 2, đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 5:5:2 với một trong số ba điều trị trong Bảng 21.

Bảng 21

Điều trị	Mô tả điều trị
2A	500 mg Hợp chất 1 + 2 g cefepime
2B	750 mg Hợp chất 1 + 2 g cefepime
2C	Giả dược (ghép Hợp chất 1 + cefepime)

Điều trị được sử dụng 8 giờ một lần (q8h) dưới dạng truyền IV 2 giờ trong 10 ngày. Đối tượng nhận tổng cộng 28 liều với liều đơn được sử dụng vào ngày 10.

- Đối tượng được cho ra về sau khi đánh giá phòng thí nghiệm vào ngày 10 và ECG và hoàn tất tất cả các đánh giá vào ngày 11.
- Nếu đối tượng rút khỏi nghiên cứu trước ngày 11, các đánh giá ET được hoàn tất tại thời điểm gián đoạn đối với đối tượng không được thực hiện đánh giá sau liều thuốc nghiên cứu cuối cùng của họ.
- Đối tượng ngừng lại để hoàn tất thăm khám tiếp theo 7 ngày (± 1 ngày) sau liều cuối cùng của thuốc nghiên cứu.
- Các kiểm tra chung hoặc kiểm tra nhằm vào triệu chứng bổ sung có thể được thực hiện ở các thời điểm khác, với sự thận trọng của người nghiên cứu độc lập.
- Đo chiều cao và tính BMI chỉ khi sàng lọc. Cân trọng lượng cơ thể khi sàng lọc và vào ngày -1 (ngày nhận).
- ECG vào Ngày 1 và 10 hoàn tất sau khi sử dụng lần truyền đầu tiên trong ngày.
- Dấu hiệu của sự sống bao gồm huyết áp tâm thu và tâm trương khi không hoạt động, mạch, nhiệt độ cơ thể và tốc độ hô hấp. Vào ngày 1-9, các dấu hiệu sự sống được thu thập trước khi bắt đầu và 2 giờ sau khi bắt đầu lần truyền đầu

tiên trong ngày. Vào ngày 10, các dấu hiệu sự sống được thu thập trước và sau khi dùng liều (ở thời điểm bất kỳ).

- Thuốc nghiên cứu được sử dụng dưới dạng truyền trong tĩnh mạch 2 giờ, 8 giờ một lần (tổng cộng 28 liều với liều cuối là vào sáng ngày 10).
- Mẫu được thu thập trước mỗi liều vào Ngày 1 và 2, và trước liều sáng vào ngày 3, 5, và 10.
- Các mẫu máu được thu thập vào ngày 1 trước khi dùng liều, và vào ngày 10 khi kết thúc truyền và 8 giờ sau khi bắt đầu truyền. Mẫu nước tiểu được thu thập vào ngày 1 trước khi dùng liều (mẫu đơn lẻ trong vòng 12 giờ dùng liều), và vào ngày 10 dưới dạng tập hợp được gom của tất cả nước tiểu trong khoảng thời gian 0-4 và 4-8 giờ sau khi bắt đầu truyền.
- AE được thu thập từ ngày nhận (ngày 1) cho đến khi hoàn tất lần thăm khám tiếp theo. AE bất kỳ tiếp tục ở lần thăm khám tiếp theo được theo sát cho đến khi giải quyết được hoặc được làm ổn định.
- Mức FSH được bao gồm khi sàng lọc ở người nữ sau mãn kinh.

Kết quả:

Không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học của $AUC_{(0-inf)}$ và C_{max} đối với Hợp chất 1 hoặc cefepime khi sử dụng đồng thời hai thuốc so với khi sử dụng chỉ một trong hai thuốc riêng rẽ.

Không có tương tác dược động học có nghĩa giữa metronidazol và cefepime/Hợp chất 1 so với việc sử dụng metronidazol một mình hoặc hỗn hợp cefepime/Hợp chất 1 không có metronidazol.

Cả liều đơn và các liều nhắc lại của thuốc nghiên cứu đều được dung nạp. Không có dấu hiệu sự sống có ý nghĩa về mặt lâm sàng, ECG hoặc các bất thường phòng thí nghiệm. Tất cả các biến cố bất lợi đều có mức độ nhẹ.

Ví dụ 9: Điều trị sự nhiễm khuẩn bằng liệu pháp kết hợp Cefepime và Hợp chất 1

Đối tượng nhiễm khuẩn ở nhiều vị trí giải phẫu gây ra bởi các tác nhân gây bệnh có tính kháng bao gồm nhiễm đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong bụng bị biến chứng (cIAI) và nhiễm khuẩn đường niệu bị biến chứng (cUTI), như viêm thận-bể thận, được sử dụng hỗn hợp cefepime/ Hợp chất 1 như sau trong Bảng 22.

Bảng 22

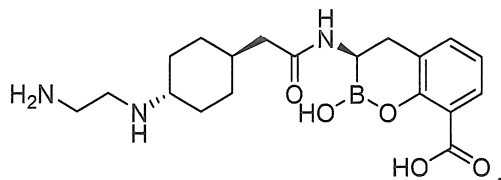
Chế độ liều dùng	Quần thể đối tượng	Thời gian điều trị
Hợp chất 1 500 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân mắc cUTI	5-14 ngày
Hợp chất 1 500 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân mắc cIAI	5-14 ngày
Hợp chất 1 500 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân nhiễm tác nhân gây bệnh có tính kháng ở nhiều vị trí	5-14 ngày
Hợp chất 1 750 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân mắc cUTI	5-14 ngày
Hợp chất 1 750 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân mắc cIAI	5-14 ngày
Hợp chất 1 750 mg kết hợp với cefepime 2 g IV q8h	bệnh nhân nhiễm tác nhân gây bệnh có tính kháng ở nhiều vị trí	5-14 ngày

Các chữ viết tắt: ~≈khoảng; cIAI= nhiễm khuẩn trong bụng bị biến chứng; cUTI= nhiễm khuẩn đường niệu bị biến chứng; hr=giờ; IV=trong tĩnh mạch; q8h=ba lần một ngày, cách 8 giờ;

Các điều trị trong Bảng 22 được sử dụng 8 giờ một lần (q8h) dưới dạng truyền IV 2 giờ trong 10 ngày. Đối tượng sẽ nhận tổng cộng 28 liều với liều đơn được sử dụng vào ngày 10.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể khan của dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic:



2. Dạng tinh thể khan theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

3. Dạng tinh thể khan theo điểm 2, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $16,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, và khoảng $21,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

4. Dạng tinh thể khan theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có ít nhất năm đỉnh được chọn từ khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $14,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $21,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$, khoảng $24,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$ và khoảng $29,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ} 2\theta$.

5. Dược phẩm chứa:

(i) dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic khan; và

(ii) cefepime; và

(iii) L-arginin.

6. Dược phẩm chứa:

(i) dạng tinh thể khan của dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic; và

(ii) cefepime.

7. Dược phẩm chứa:

(i) dạng tinh thể khan của dihydroclorua của axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $7,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng $10,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , và khoảng $16,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ ; và

(ii) cefepime.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn chứa các đỉnh đặc trưng ở khoảng $16,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , khoảng $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , và khoảng $21,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ 2 θ .

9. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này được bào chế dưới dạng chất lỏng đồng nhất thích hợp để tiêm.

10. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang chứa nước.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 9.

12. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 500 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic.

13. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 750 mg axit (R)-3-(2-(trans-4-(2-aminoethylamino)cyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinin-8-carboxylic.

14. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 2 g cefepime.

15. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này còn chứa L-arginin.

16. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này còn chứa L-arginin.

1/15

FIG. 1A

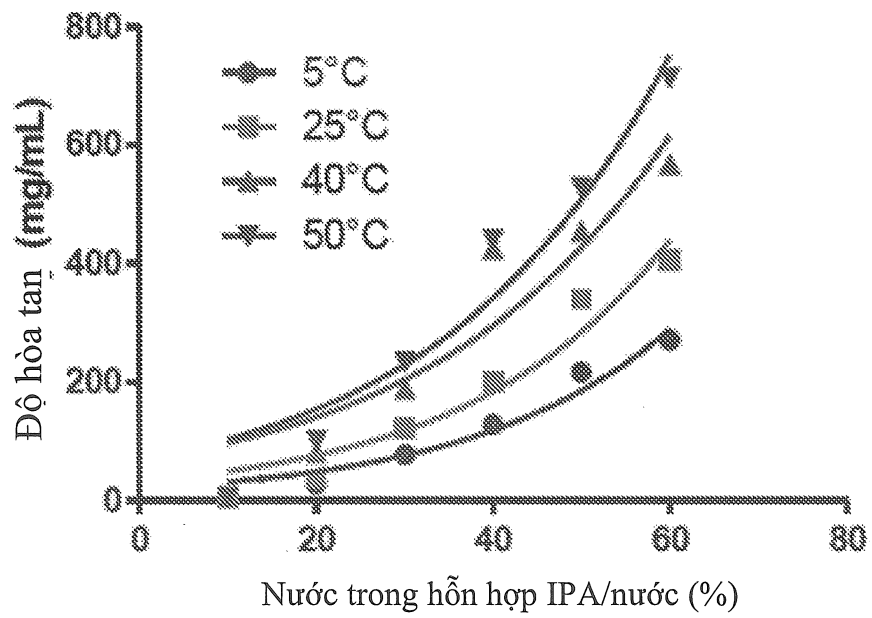
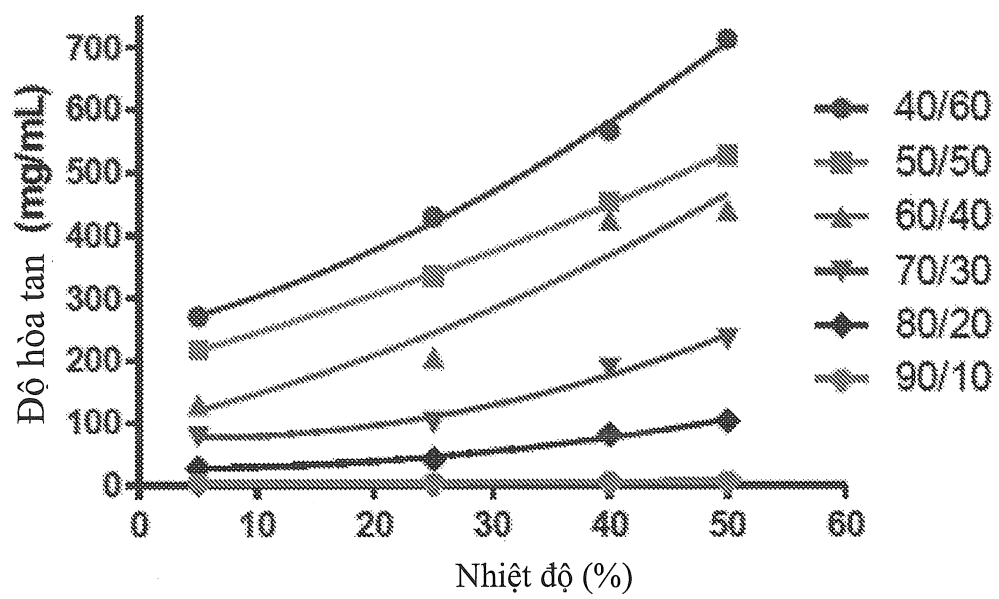
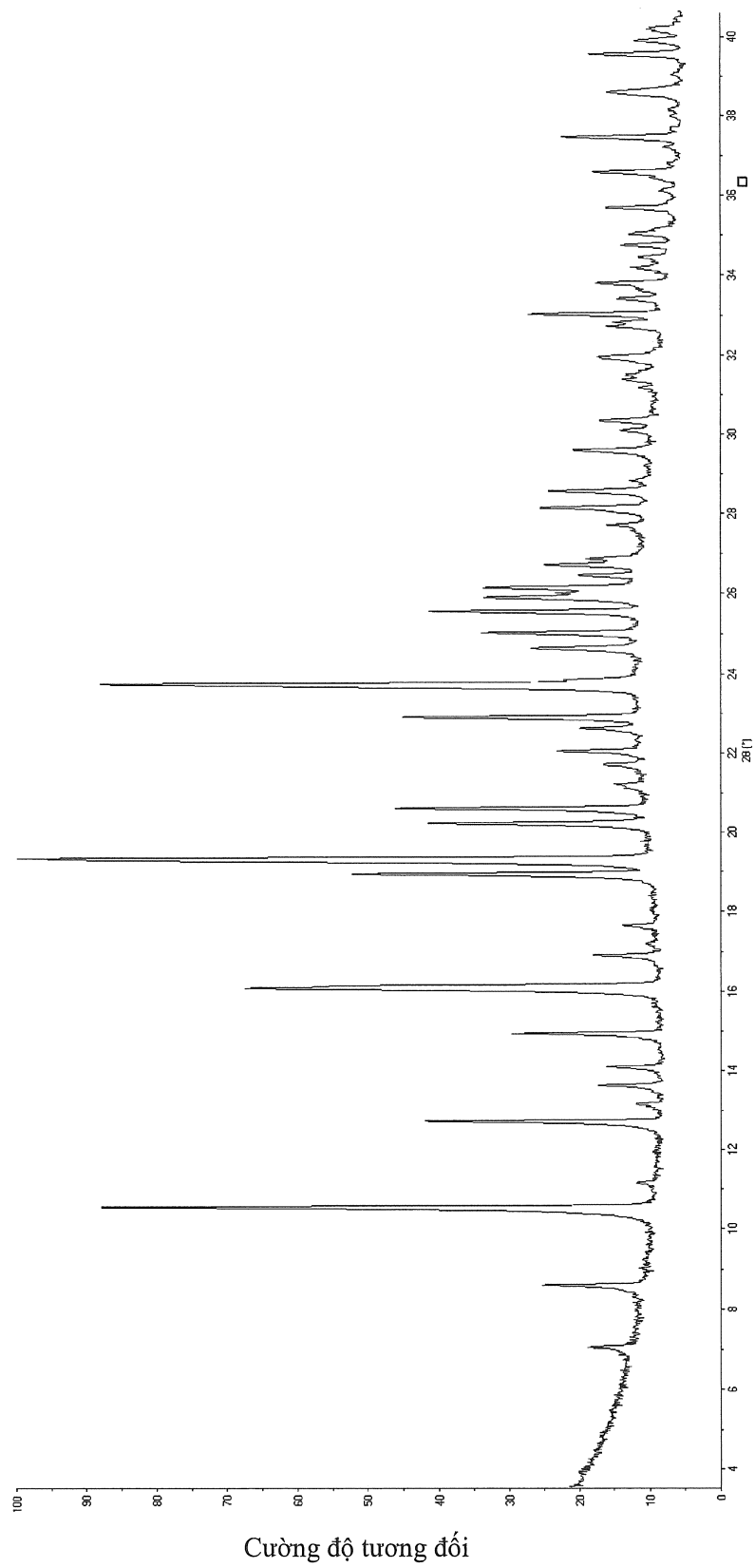


FIG. 1B



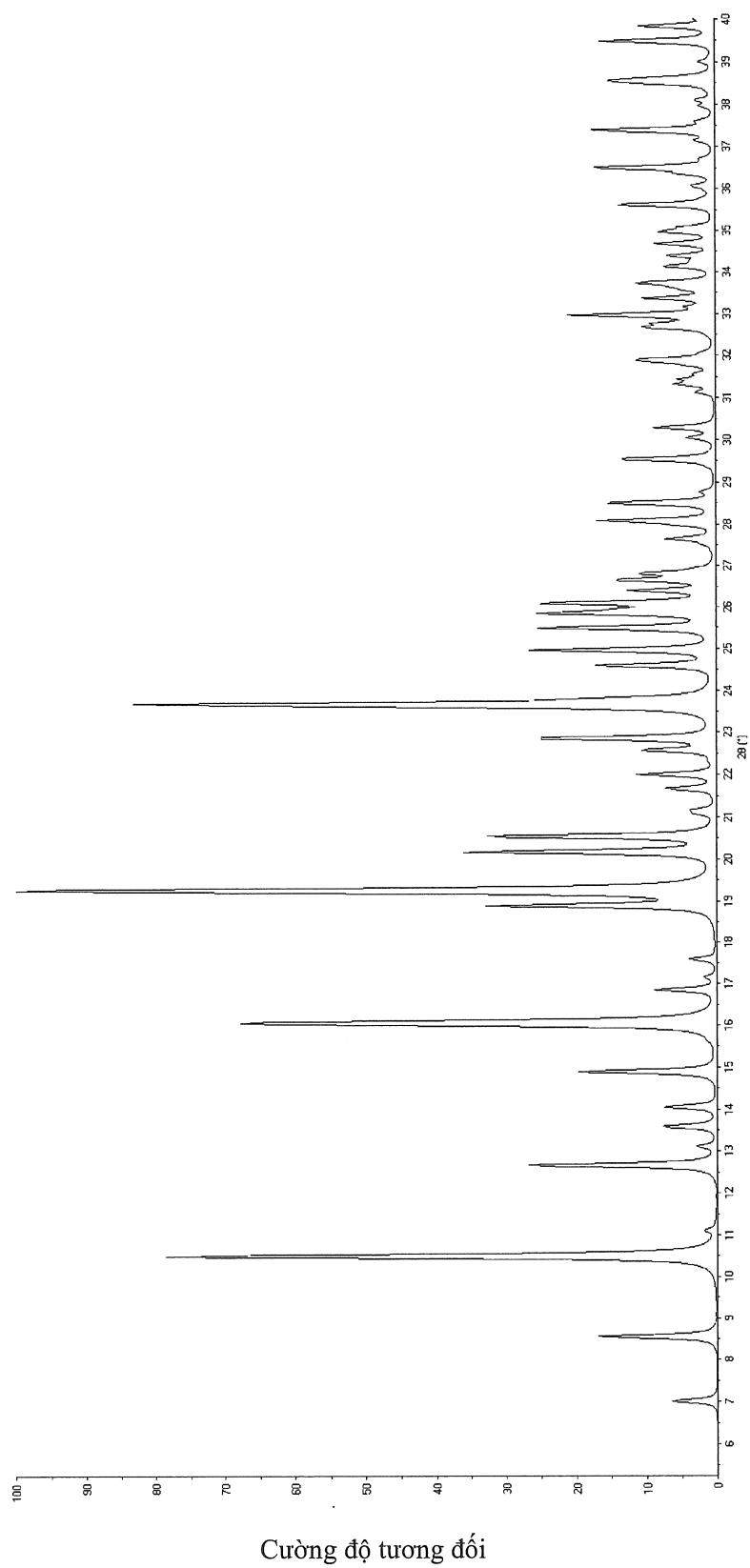
2/15

FIG. 2



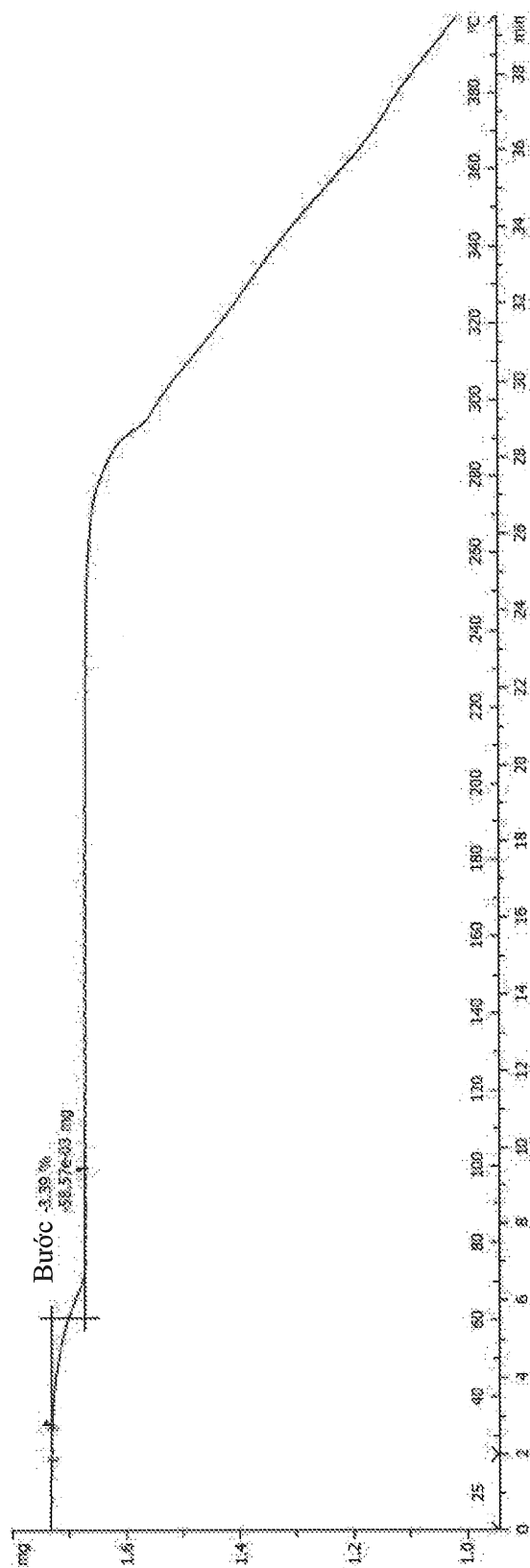
3/15

FIG. 3



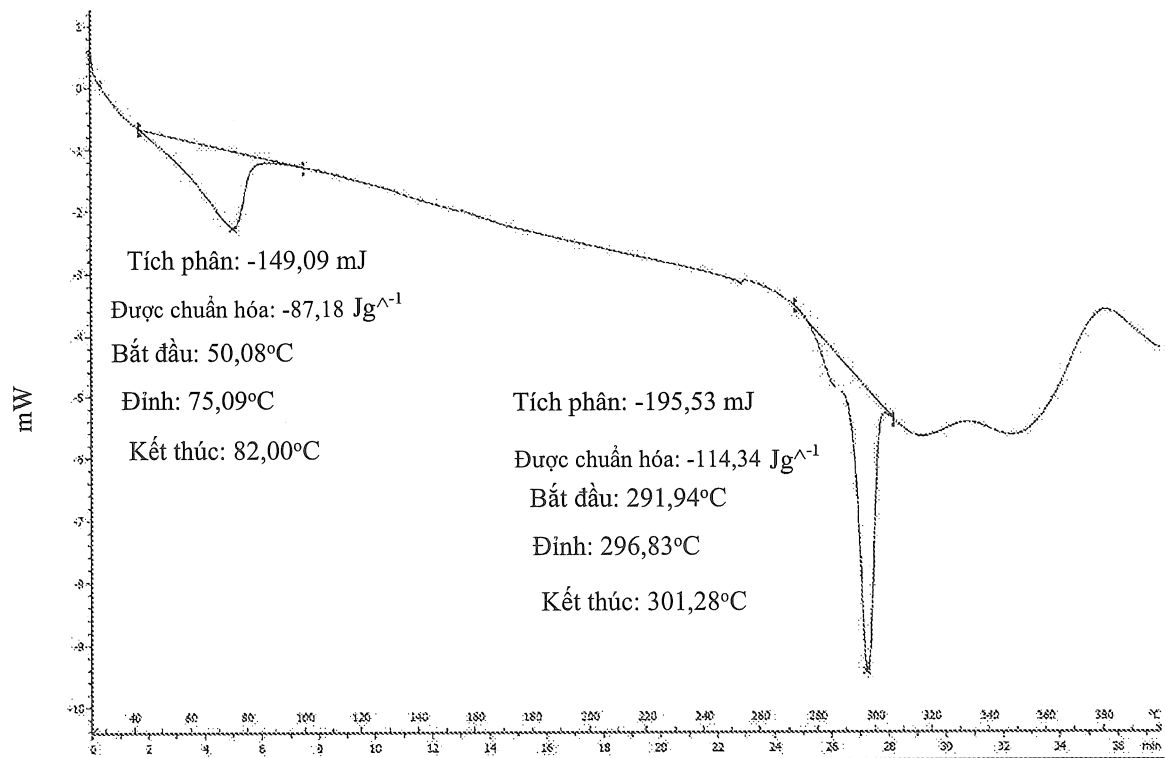
4/15

FIG. 4



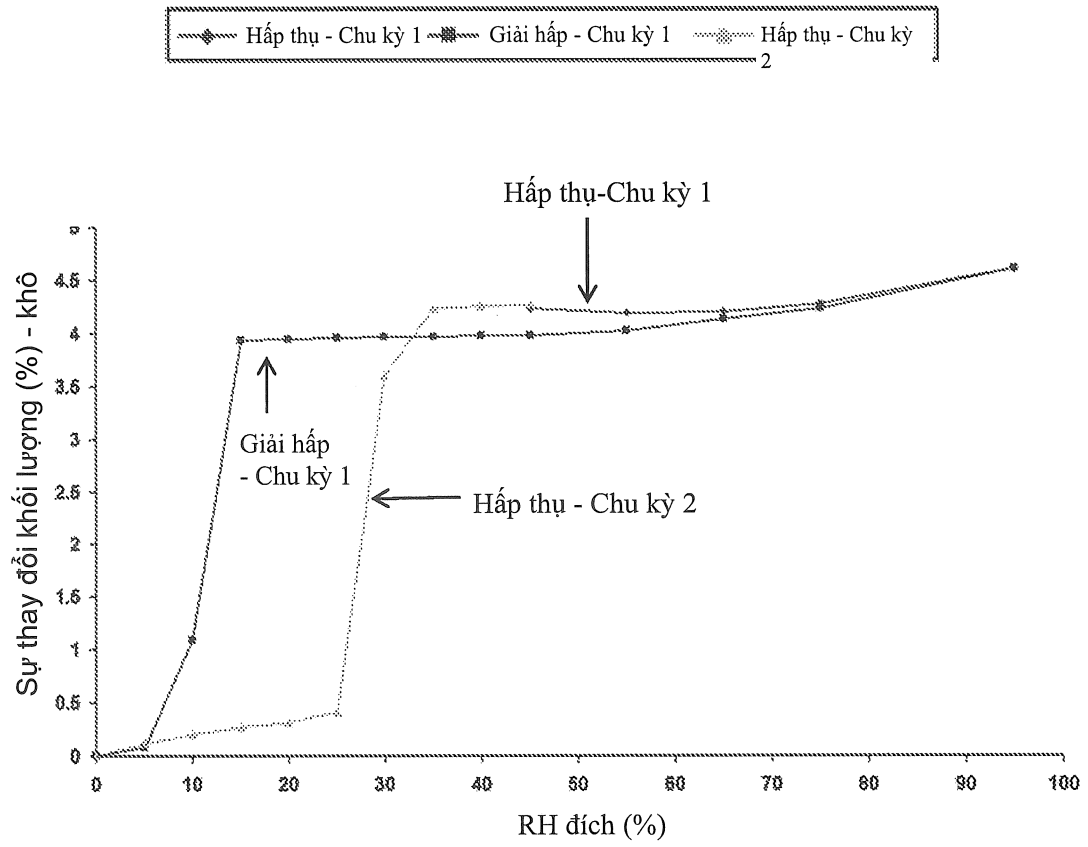
5/15

FIG. 5



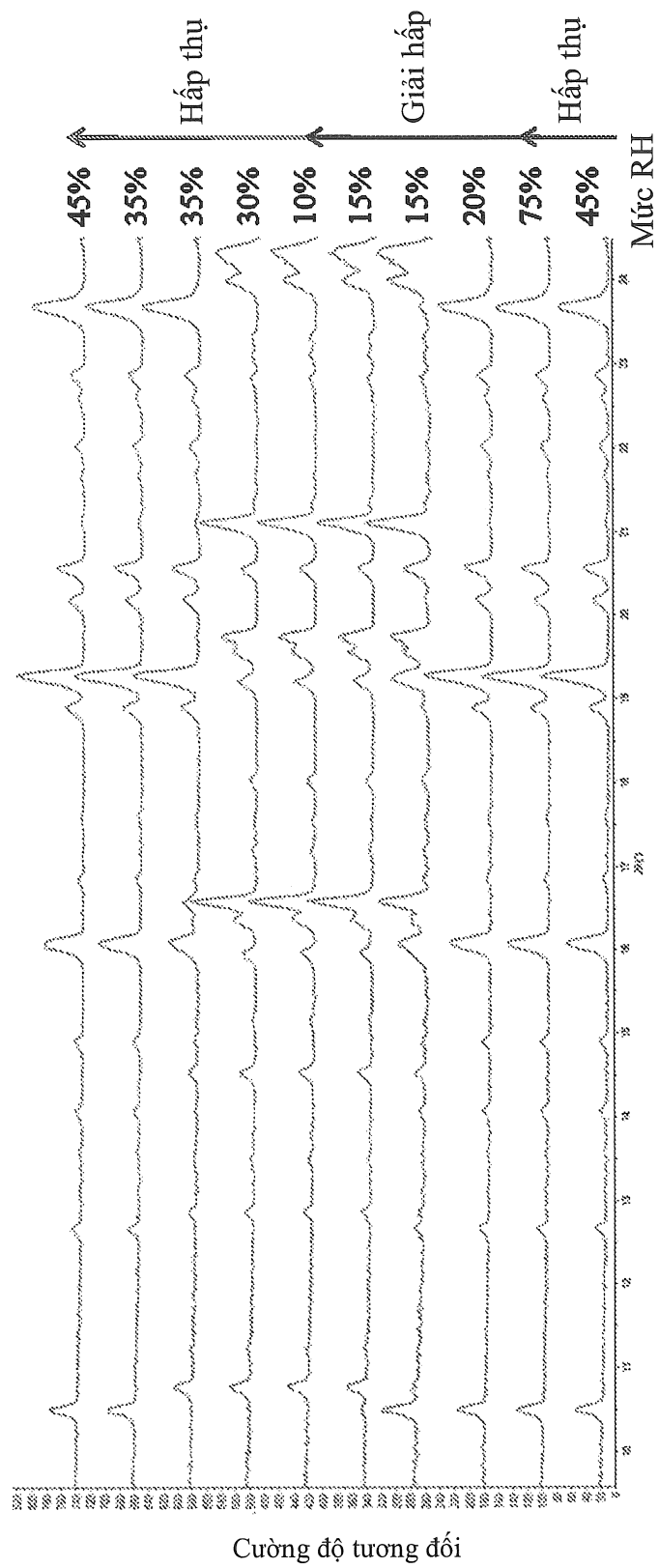
6/15

FIG. 6



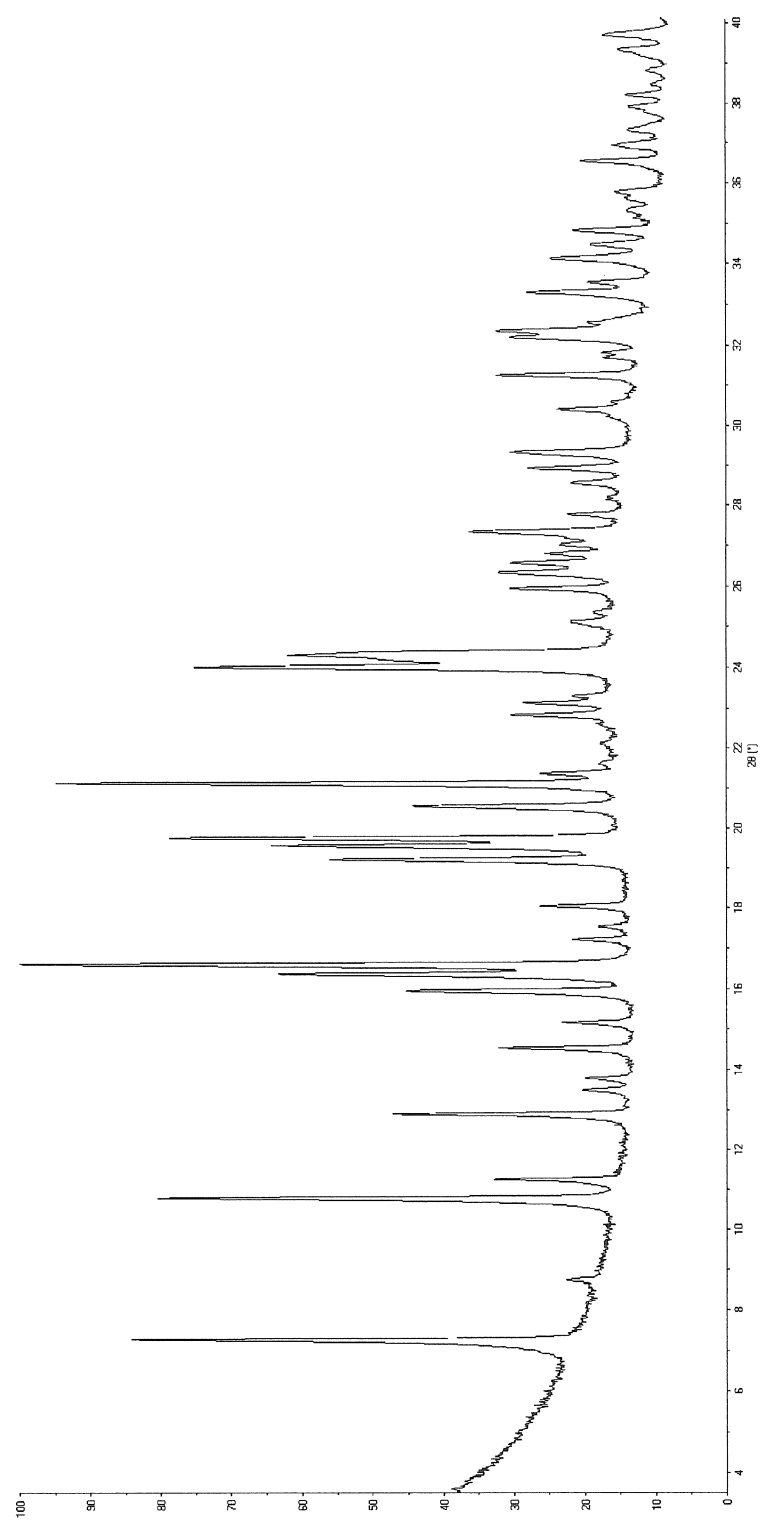
7/15

FIG. 7



8/15

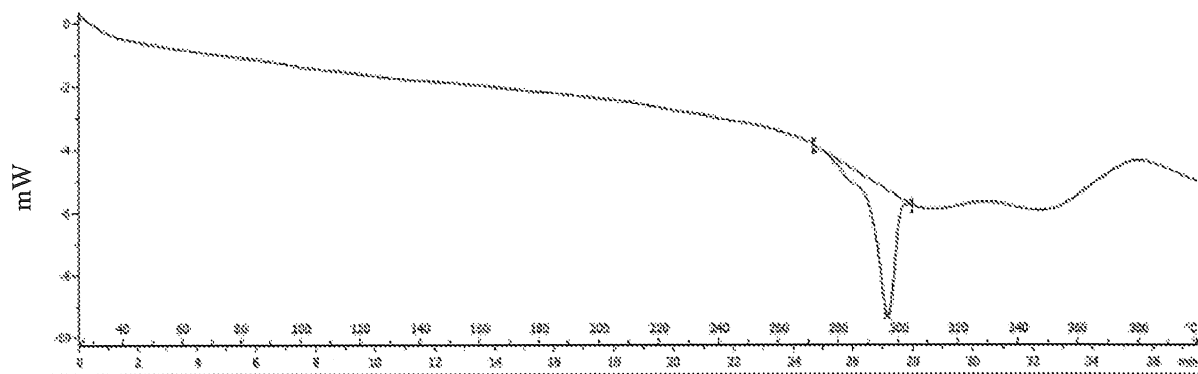
FIG. 8



Cường độ tương đối

9/15

FIG. 9



Tích phân: -182,91 mJ

Được chuẩn hóa: -104,52 Jg⁻¹

Bắt đầu: 290,43°C

Đỉnh: 295,84°C

Kết thúc: 300,47°C

10/15

FIG. 10A

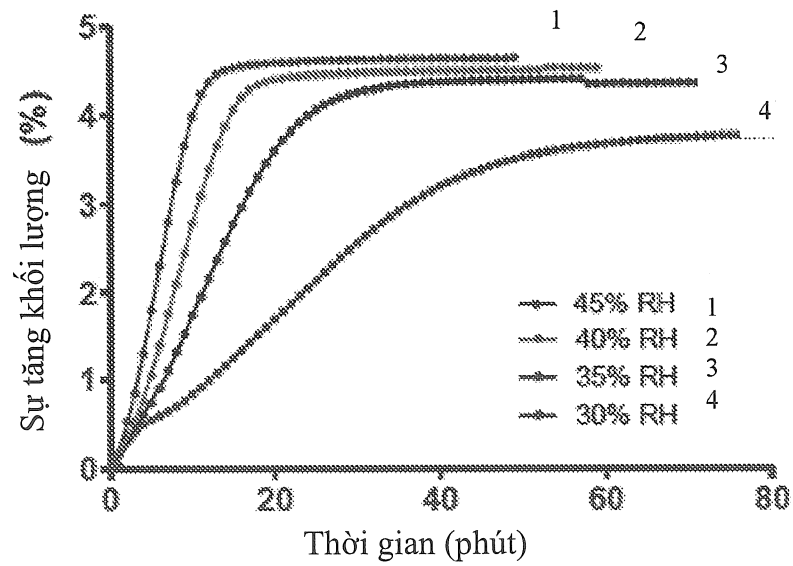
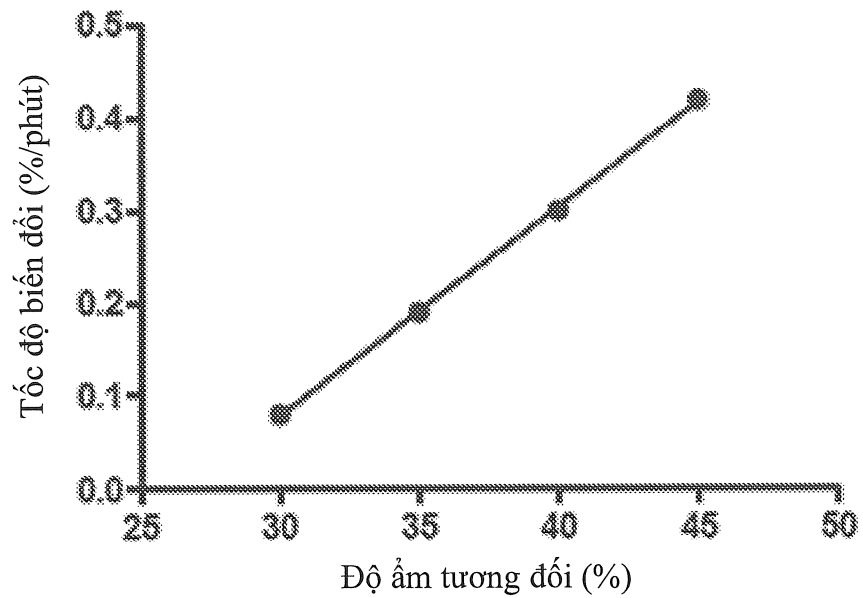
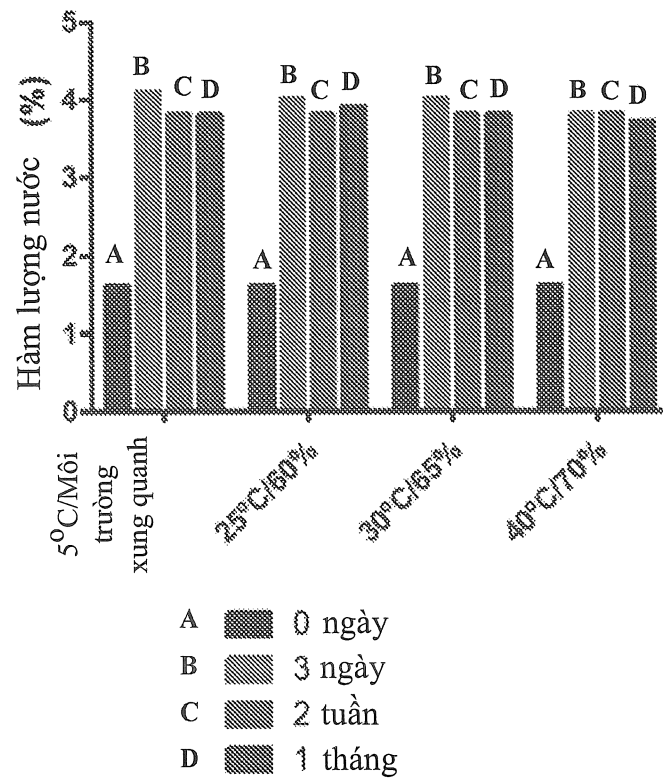


FIG. 10B



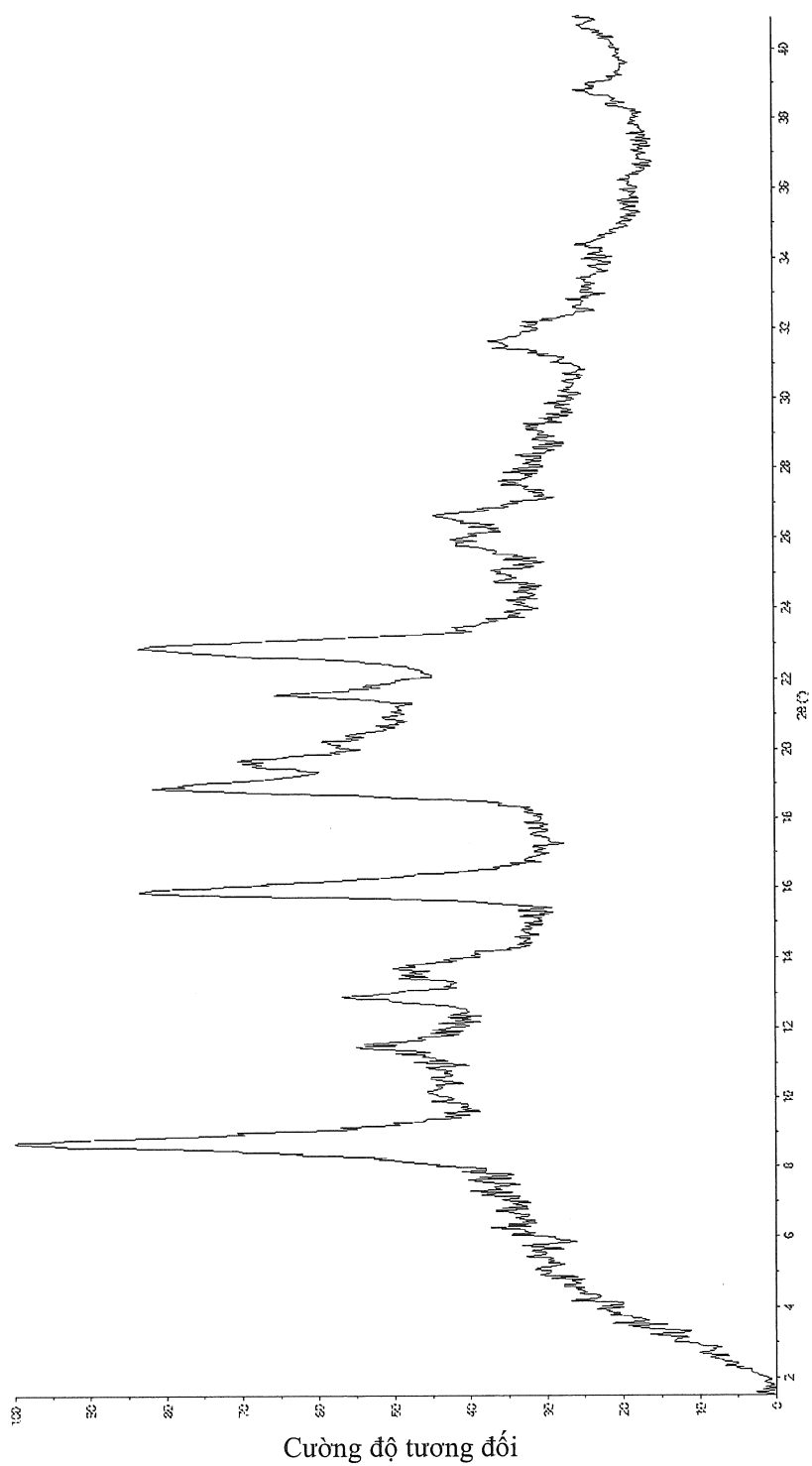
11/15

FIG. 11



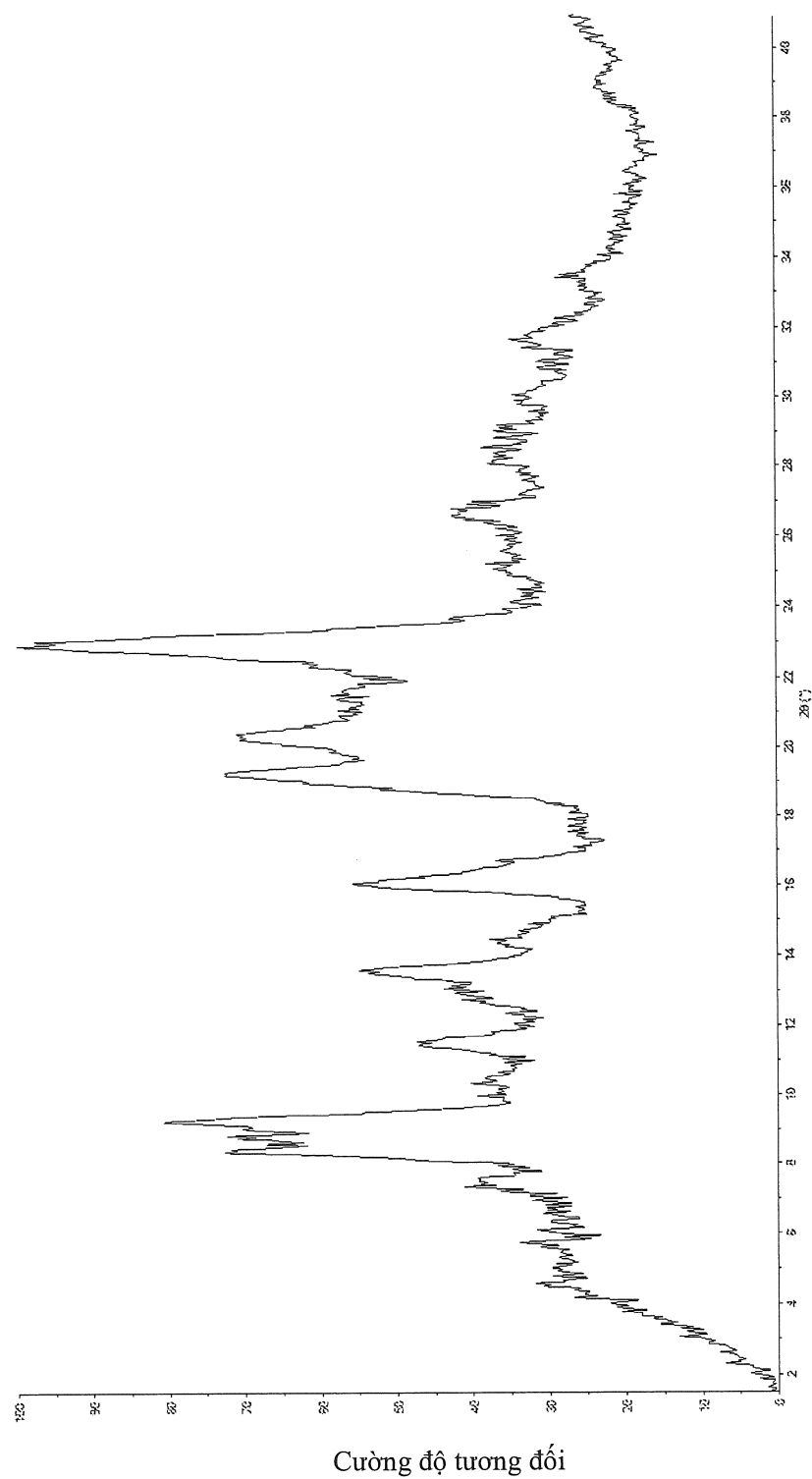
12/15

FIG. 12



13/15

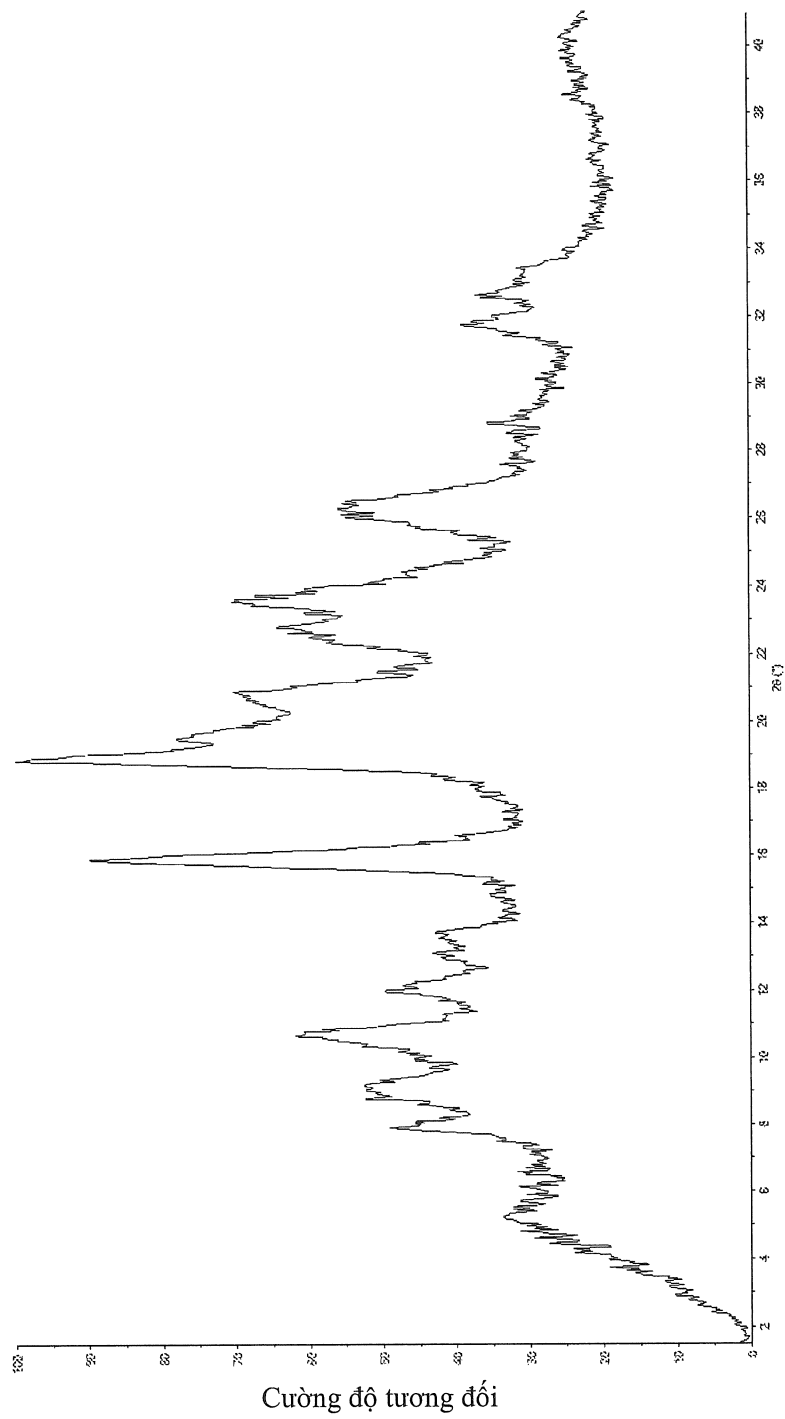
FIG. 13



Cường độ tương đối

14/15

FIG. 14



15/15

FIG. 15

