



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

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

(11) 
1-0020197

(51)⁷ **A61K 9/19, 31/7036, 47/02, 47/24, C07H** (13) **B**
15/234, A61P 31/04

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2014-01192 | (22) | 03.08.2012 | | |
| (86) | PCT/EP2012/065265 | 03.08.2012 | (87) | WO2013/037566 | 21.03.2013 |
| (30) | 11180927.3 | 12.09.2011 | EP | | |
| (45) | 25.12.2018 | 369 | (43) | 27.10.2014 | 319 |
| (73) | MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan | | | | |
| (72) | YAGI, Yukihiro (JP), TANAKA, Masashi (JP), SUGANO, Toshie (JP), SHOJI, Kuniko (JP), SANO, Nao (JP), KELLER, Manfred (DE), HAHN, Michael (DE), EGLE, Roman (DE) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT ARBEKACIN HYDROCLORUA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm lỏng hệ nước chứa arbekacin và ion clorua. Dược phẩm này có khả năng dung nạp tốt để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới, trong đó dược phẩm này được sol khí hóa và được bệnh nhân xông. Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến arbekacin hydroclorua.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm lỏng hệ nước chứa arbekacin và các ion clorua, các được phẩm này là hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất arbekacin hydroclorua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các aminoglycosit là các chất kháng sinh diệt khuẩn có nguồn gốc từ vi khuẩn thuộc loài Actinomycetales, cụ thể hơn là từ chủng *Streptomyces* hoặc *Micromonospora*. Chúng là các hợp chất đa cation chứa aminocyclitol với các amin-đường vòng được liên kết bằng các liên kết glycosit. Thông thường, các muối sulfat được sử dụng. Các aminoglycosit có các độc tính giống nhau, trong đó tính độc hại đối với cơ quan thính giác là sự hạn chế chính đối với việc sử dụng chúng. Các tác dụng phụ thông thường khác là tính độc hại thận, hoạt tính phong bế thần kinh cơ, và gây dị ứng, bao gồm phản ứng chéo. Chúng có phổ kháng sinh giống nhau và hoạt động bằng cách can thiệp vào quy trình tổng hợp protein của vi khuẩn, có thể là bằng cách liên kết không nghịch đảo được với vị trí 30S và ở mức độ nhất định với vị trí 50S của ribosom của vi khuẩn. Chúng có hoạt tính tốt nhất là chống lại các vi khuẩn hình que Gram âm. Các loài vi khuẩn Gram âm bao gồm *Brucella*, *Clymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Vibrio* và *Yersinia* đã được báo cáo là nhạy với các aminoglycosit. Hơn nữa, các chủng Gram dương như *Staphylococcus aureus* cũng khá nhạy với các aminoglycosit như gentamixin sulfat. Ngoài ra, một số loài nấm tía và nấm mycoplasma cũng nhạy với aminoglycosit. Tính kháng khuẩn thường đi kèm với sự sản xuất các enzym vô hoạt qua trung gian plasmit. Dựa trên phổ hoạt tính của chúng, các chất này được dùng để điều trị các bệnh nhiễm như bệnh nhiễm trùng đường mật, bệnh Brucelle, bệnh mèo cào, bệnh xơ nang, bệnh viêm màng

trong tim, bệnh viêm nội mạc tử cung, bệnh viêm dạ dày-ruột, bệnh u hạt ben, bệnh nhiễm khuẩn listeria, bệnh viêm màng não, bệnh viêm tai ngoài, bệnh viêm tai giữa, bệnh viêm chậu hông, bệnh viêm phúc mạc, bệnh dịch hạch, bệnh viêm phổi, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng da và các bệnh nhiễm trùng đường niệu, cũng như để phòng ngừa các bệnh nhiễm trùng ngoại khoa và để điều trị các bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch và các bệnh nhân được chăm sóc chuyên sâu. Các aminoglycosit có hiệu quả sau kháng sinh, trong đó hoạt tính kháng khuẩn vẫn còn sau khi nồng độ giảm xuống dưới nồng độ ức chế tối thiểu (Martindale – The complete drug reference, 1999, thirty-second edition, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press).

Arbekacin là aminoglycosit thu được từ dibekacin. Nó được sử dụng dưới dạng arbekacin sulfat để điều trị một số bệnh nhiễm do *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (Martindale – The complete drug reference, 1999, thirty-second edition, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press). Arbekacin được đề cập lần đầu tiên trong các đơn yêu cầu cấp patent Nhật số JP 56051499 A và JP 58134099 A, và được bán trên thị trường dưới dạng dung dịch arbekacin sulfat để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Chỉ có một lượng nhỏ aminoglycosit được hấp thụ ở đường tiêu hóa, và tốt hơn nếu aminoglycosit được dùng qua đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, có khả năng cao bị các tác dụng phụ nặng trên toàn thân (như tính độc hại đối với cơ quan thính giác và tính độc hại thận) do ranh giới hẹp giữa liều điều trị và liều độc hại. Ngoài ra, để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp phải dùng liều khá cao ngoài đường tiêu hóa vì aminoglycosit kém khuếch tán qua màng lipid và vào dịch tiết phế quản. Điều này có thể làm suy giảm hiệu lực của chúng vì thường chỉ có được nồng độ aminoglycosit cận ức chế ở vị trí nhiễm. Một số phương pháp tránh độc hại và gia tăng hiệu lực của aminoglycosit đã được đề xuất (Ratjen và các đồng tác giả, “Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review”, Journal of cystic fibrosis 8 (2009) 361-369). Ví dụ, patent Mỹ số US 6,221,388 đã đề xuất các dược phẩm

aminoglycosit được bao nang liposom và patent Mỹ số US 5,508,269 đã đề xuất việc dùng trực tiếp tobramycin cho đường hô hấp bị nhiễm trùng.

Sự sol khí hóa, ví dụ, gentamixin, tobramycin và amikacin đã được đánh giá và áp dụng để tăng nồng độ ở đường hô hấp trong khi tránh được độc tính. Ví dụ, các dược phẩm aminoglycosit để xông là TOBI[®] (US 5,508,269), Bramitob[®] (US 6,987,094) và Arikace[®] (US 7,718,189). Tuy nhiên, một số dược phẩm trong số này đòi hỏi thời gian khí dung rất dài, điều này làm giảm sự tuân thủ của bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tạo ra dược phẩm arbekacin dung nạp tốt và nồng độ cao để xông, nó có thể được khí dung trong thời gian ngắn (tức là thời gian mà bệnh nhân chấp nhận được).

Khi phát triển dược phẩm arbekacin nồng độ cao để xông, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng các phương pháp thường dùng để bào chế dược phẩm dung nạp tốt để xông, như trương lực gần như sinh lý, độ pH tối ưu và nồng độ các anion thẩm thấu đặc hiệu, là không đủ. Các dược phẩm arbekacin được bào chế theo các phương pháp này gây ra các phản ứng ho ngay lập tức đối với các tình nguyện viên khỏe mạnh. Do đó, cần có phương pháp mới để bào chế dược phẩm arbekacin nồng độ cao để xông.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng sự kích thích này có liên quan đến dạng muối sulfat của arbekacin, mặc dù dạng sulfat này đã được sử dụng trong các dược phẩm aminoglycosit dung nạp tốt khác để xông (ví dụ, TOBI[®], Arikace[®]). Đã phát hiện được rằng nồng độ nhất định của các ion clorua, hoàn toàn hoặc một phần thay thế các ion sulfat trong dung dịch arbekacin, là cần thiết để giải quyết vấn đề này.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm lỏng hệ nước chứa arbekacin và các ion clorua, trong đó nồng độ arbekacin, tính dưới dạng bazơ tự do, ít nhất là

100mg/ml và tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin ít nhất là 0,9:1.

Dược phẩm này có thể được dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới, trong đó phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh này bao gồm bước sol khí hóa dược phẩm này và để bệnh nhân xông sol khí được tạo ra.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất dạng muối mới của arbekacin, cụ thể là arbekacin hydroclorua.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện đường cong của phép đo nhiệt lượng quét vi phân của arbekacin hydroclorua thu được từ Ví dụ 2.

Fig.2 thể hiện đường cong của phép phân tích nhiệt trọng của arbekacin hydroclorua thu được từ Ví dụ 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế là chất lỏng hệ nước rất thích hợp để dùng cho đường hô hấp dưới dạng sol khí.

Thuật ngữ dược phẩm chỉ hỗn hợp của các hợp chất. Từ đồng nghĩa với dược phẩm là chế phẩm và dạng bào chế. Cụ thể hơn là, dược phẩm theo sáng chế là chất lỏng hệ nước, tức là hệ lỏng trong đó chất mang lỏng hoặc dung môi chứa chủ yếu hoặc hoàn toàn là nước. Trong các trường hợp đặc biệt, chất mang lỏng này có thể chứa phần nhỏ của một hoặc nhiều chất lỏng mà ít nhất là có thể hòa trộn một phần với nước.

Tốt hơn nếu dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm vô trùng. Thuật ngữ vô trùng đã được hiểu trong lĩnh vực dược thông thường. Một số phương pháp làm vô trùng đã có đối với các dược phẩm lỏng, ví dụ như, hấp và lọc vô trùng. Phương pháp lọc vô trùng là đặc biệt ưu tiên vì nó có thể được thực hiện trong dây chuyền sản xuất, trong khi phương pháp hấp là quy trình gián đoạn.

Hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế là arbekacin kháng sinh aminoglycosit. Dược phẩm có thể được sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới, đặc biệt là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Bệnh nhiễm trùng này có thể là nguyên nhân chính của bệnh hoặc nó có thể là bệnh nhiễm trùng trong các trường hợp mà đã có sẵn bệnh cơ sở ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Ví dụ về các bệnh nguyên phát và bệnh cơ sở này là bệnh viêm xoang cấp và mãn tính, bệnh viêm mũi và bệnh viêm xoang mũi, polyp mũi, nhọt mũi, chảy máu cam, các tình trạng bệnh ở mũi và xoang mũi liên quan đến các bệnh đường hô hấp dưới như các tình trạng bệnh ở mũi và xoang mũi liên quan đến bệnh ở tai như bệnh viêm tai, dị ứng, các bệnh nhiễm trùng miệng-hầu, bệnh viêm thanh khí phế quản, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm tiểu phế quản, như bệnh viêm tiểu phế quản lan tỏa và bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, chứng giãn phế quản, bệnh viêm phế nang, bệnh viêm phổi như bệnh viêm phổi cộng đồng, bệnh viêm phổi bệnh viện, bệnh viêm phổi liên quan đến thở máy, bệnh viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế, bệnh viêm phổi sắc, bệnh viêm phổi lipit, bệnh viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, bệnh viêm phổi do hóa chất, bệnh viêm phổi không điển hình và bệnh hệ hô hấp nặng, cấp tính, các bệnh nhiễm trùng phổi cùng hoặc không cùng với các chứng tăng bệnh cấp, như các bệnh nhiễm vi khuẩn, virus, nấm và sinh vật đơn bào ở đường hô hấp, bệnh tràn khí, bệnh saccit, bệnh lao, bệnh phổi do mycobacteria không thuộc lao, các bệnh hoặc các rối loạn nhu mô và/hoặc xơ hóa bao gồm bệnh xơ nang và bệnh xơ hóa phổi tự phát, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh phổi kẽ, ho gà, và chứng thái ghép sau khi cấy ghép phổi, tế bào mầm, hoặc tủy xương.

Các chất kháng sinh aminoglycosit thường được dùng dưới dạng muối sulfat. Tất cả các aminoglycosit được mô tả trong ấn phẩm xuất bản lần thứ 32 của Martindale (The complete drug reference, 1999, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press), tài liệu này đã mô tả rằng các aminoglycosit được sử dụng dưới dạng muối sulfat (tức là amikacin, apramycin, arbekacin, astromixin, capreomycin, dibekacin, dihydrostreptomycin, framycetin, gentamixin,

isepamixin, kanamixin, micronomixin, neomixin, netilmixin, paromomixin, ribostamixin, sissomixin, streptomixin và tobramixin). Ngoại trừ kanamixin, trong đó muối sulfat và bisulfat cùng được dùng, neomixin, trong đó chủ yếu là sulfat được dùng nhưng còn bao gồm cả neomixin undecenoat hoặc hydroclorua cũng được dùng, và streptomixin, trong đó muối sulfat được dùng phần lớn nhưng cũng có cả streptomixin hydroclorua.

Arbekacin chỉ có sẵn ở dạng muối sulfat của nó.

Nói chung và ở đây, liều hoặc nồng độ arbekacin được biểu thị dưới dạng bazơ tự do.

Nồng độ arbekacin trong dược phẩm lỏng theo sáng chế và ở pha phân tán của sol khí được tạo ra từ dược phẩm này ít nhất là 100mg/ml, tức là tương đối cao. Nồng độ cao có một số ưu điểm đối với dược phẩm để xông, như dễ đạt đến nồng độ điều trị ở vị trí đích hơn, giảm thể tích cần xông để đạt đến nồng độ điều trị ở vị trí đích và do đó giảm thời gian khí dung, thời gian tác dụng dài hơn và do đó giảm tần suất dùng thuốc.

Nồng độ arbekacin trong dược phẩm lỏng theo sáng chế và ở pha phân tán của sol khí được tạo ra từ dược phẩm này tốt hơn nếu ít nhất là 120mg/ml, ít nhất là 150mg/ml, ít nhất là 200mg/ml, hoặc ít nhất là 250mg/ml.

Để dung nạp được tốt, dược phẩm để dùng cho đường hô hấp trên và/hoặc dưới nên có trương lực sinh lý hoặc nồng độ osmol càng cao càng tốt. Đã biết rằng các sai lệch so với trương lực sinh lý này (khoảng 290mOsmol/kg, là nồng độ osmol của chất lỏng sinh lý), tức là dung dịch nhược trương và dung dịch ưu trương có thể gây ra phản xạ ho khi xông (Lowry và các đồng tác giả, "Effect of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers", Clinical Science 74 (1988) 373-376). Hơn nữa, các sai lệch so với trương lực sinh lý có thể gây ra sự kích thích bề mặt tiếp xúc với dung dịch, vì nước được rút khỏi hoặc đi vào các tế bào của bề mặt này (lần lượt khi tiếp xúc với dung dịch ưu trương hoặc dung dịch nhược trương). Tuy nhiên, dung dịch ưu trương ít kích thích hơn so với dung dịch nhược trương và thậm chí còn có thể có các ưu điểm

bổ sung đối với các tình trạng bệnh hô hấp nhất định. Ưu điểm chính của dung dịch ưu trương là liên quan đến tăng khả năng thanh thải dịch nhầy ở các bệnh đi kèm với sự tạo dịch nhầy không mong muốn. Weber và các đồng tác giả ("Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performance", *Paediatric Pulmonology* 23 (1997) 249-260) đã gợi ý rằng nồng độ osmol tối ưu đối với các dung dịch kháng sinh để xông nằm trong khoảng từ 150 đến 550mOsmol/kg.

Các gợi ý khác từ tài liệu kỹ thuật để giảm ho và co phế quản khi xông sol khí là độ pH tối ưu là trên 2,6 và dưới 10,0 (Lowry và các đồng tác giả, "Effect of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers", *Clinical Science* 74 (1988) 373-376), và sự có mặt của các anion thẩm thấu với nồng độ nằm trong khoảng từ 31 đến 300mM (Weber và các đồng tác giả "Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performance", *Paediatric Pulmonology* 23 (1997) 249-260; Eschenbacher và các đồng tác giả, "Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone", *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 (1984) 211-215).

Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc xông dung dịch nồng độ cao của arbekacin sulfat có độ pH khoảng bằng 7,0, trương lực gần sinh lý nằm trong khoảng từ 300 đến 380mOsmol/kg, và với NaCl được bổ sung để tạo anion thẩm thấu (khoảng từ 34 đến 46mM) gây ra cơn ho tức thì và nặng, mặc dù là tối ưu theo phát biểu trong tài liệu kỹ thuật là ngăn chặn phản ứng ho. Các đáp ứng ho tương tự và sự co phế quản cũng được phát hiện khi xông các dung dịch tobramycin sulfat với các chất bảo quản như phenol và natri metabisulfite. Tuy thế, các dược phẩm arbekacin sulfat được thử nghiệm không chứa các chất bảo quản hoặc các tá dược mà được biết là gây ra đáp ứng ho hoặc co phế quản.

Ngoài việc bỏ các chất bảo quản và các tá dược quan trọng khác ra khỏi dược phẩm, đã có gợi ý là có thể cải thiện khả năng dung nạp của, ví dụ, dược phẩm tobramycin bằng cách giảm nồng độ natri clorua (ví dụ, dung dịch nước

muối có nồng độ bằng một phần tư thay vì dung dịch nước muối có nồng độ đầy đủ) hoặc thậm chí bỏ natri clorua ra khỏi dược phẩm, như được mô tả trong các patent Mỹ số US 5,508,269, US 6,987,094, và công bố đơn quốc tế số WO 2005/037256. Tuy nhiên, mặc dù thành phần, và cả nồng độ natri clorua của các dược phẩm được các tác giả sáng chế thử nghiệm là gần với thành phần của các dược phẩm aminoglycosit được bán trên thị trường để xông, các dược phẩm này thường được dung nạp tốt (TOBI[®]), nhưng các dung dịch arbekacin nồng độ cao được thử nghiệm vẫn gây ra phản ứng ho tức thì.

Tóm lại, các dung dịch được gợi ý trong lĩnh vực bào chế dược phẩm arbekacin có khả năng dung nạp tốt để xông được phát hiện là không đủ.

Tuy vậy, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng sự kích thích của các dược phẩm nồng độ cao này có liên quan đến dạng muối sulfat của arbekacin. Điều này là bất ngờ, đặc biệt vì các dược phẩm aminoglycosit để xông đã biết chứa muối sulfat của aminoglycosit (ví dụ, TOBI[®], Arikace[®]). Tuy nhiên, khi sử dụng bazơ arbekacin thay vì arbekacin sulfat bán trên thị trường, và axit clohydric để điều chỉnh độ pH, có thể xông dung dịch arbekacin nồng độ cao thu được mà không có phản ứng ho. Dược phẩm arbekacin hydroclorua này thể hiện nồng độ osmol cao hơn rất nhiều so với nồng độ osmol của muối sulfat tương ứng và cao hơn nồng độ osmol của dược phẩm trong lĩnh vực này chứa các anion thẩm thấu, mặc dù vậy, dược phẩm này vẫn có khả năng dung nạp tốt khi xông. Không gây ra phản ứng ho hoặc co phế quản, như được thấy trên mẫu chuột lang và người tình nguyện.

Cụ thể hơn, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng nồng độ ion clorua tối thiểu là cần thiết trong dược phẩm. Các dược phẩm khác nhau được bào chế từ bazơ arbekacin sử dụng axit clohydric hoặc axit sulphuric hoặc cả hai axit này để điều chỉnh độ pH. Dược phẩm với tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin là 0,16:1 gây ra cơn ho tức thì, trong khi đó dược phẩm mà trong đó tỷ lệ này tăng đến ít nhất là 0,9:1 được dung nạp tốt hơn rất nhiều.

Do đó, tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin trong dược phẩm theo sáng chế ít nhất là 0,9:1. Tốt hơn là, tỷ lệ này ít nhất là 3:1 và tốt hơn là, ít nhất là 5:1.

Thậm chí các dược phẩm có tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin rất cao, và do đó nồng độ osmol cũng rất cao, khi xông được dung nạp tốt hơn các dược phẩm trong đó tỷ lệ này nhỏ hơn 0,9:1.

Theo khía cạnh khác, việc giảm lượng ion sulfat trong các dung dịch arbekacin nồng độ cao để xông đã được phát hiện là hữu dụng.

Do đó, lượng mol ion sulfat trong dược phẩm lỏng hệ nước theo sáng chế tốt hơn là không lớn hơn 200% mol so với lượng mol arbekacin. Tốt hơn nữa là, lượng mol ion sulfat trong dược phẩm lỏng hệ nước theo sáng chế không lớn hơn 50 % mol so với lượng mol arbekacin. Thậm chí tốt hơn nữa là, dược phẩm này hầu như không chứa ion sulfat, tức là nó chứa ion sulfat chỉ như dạng tạp chất rất yếu.

Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã bào chế, lần đầu tiên, arbekacin hydroclorua rắn bằng cách sấy đông. Như được đánh giá bằng phép đo nhiệt lượng quét vi phân và phân tích nhiệt trọng, đã thu được chất rắn vô định hình. Dược chất được đặc trưng bằng số đo quay quang $[\alpha]^{20}_D$ là $+79,8^\circ$. Ngoài ra, công thức cấu trúc và số vị trí được phân tích bằng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân. Ngoài ra, phương pháp sắc ký ion cũng được sử dụng để xác định hàm lượng clorua trong chất rắn arbekacin hydroclorua. Đã phát hiện được là dược chất chứa 19,66% clorua, tương ứng với số clorua khoảng từ 3,5 đến 4,0.

Do đó, sáng chế còn đề xuất arbekacin hydroclorua (rắn). Hợp chất mới này là hữu dụng để bào chế dược phẩm lỏng hệ nước theo sáng chế.

Arbekacin hydroclorua có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm các bước sau: (1) hòa tan bazơ tự do arbekacin trong nước cất (tốt hơn là ở nồng độ khoảng 0,5mol/l); (2) điều chỉnh độ pH của dung dịch đến khoảng bằng 7 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric (tốt hơn là có nồng độ khoảng

6mol/l); (3) tùy ý có thể pha loãng dung dịch thu được với nước cất (tốt hơn là khoảng 0,5l/mol arbekacin); (4) sau đó sấy đông dung dịch này để thu được arbekacin hydroclorua.

Các dược phẩm arbekacin hydroclorua ưu trương thể hiện là có khả năng dung nạp tốt khi xông, nồng độ osmol của dược phẩm lỏng theo sáng chế có thể được tăng lên trên mức có thể dung nạp tối đa thường được chấp nhận. Nồng độ osmol của dược phẩm tốt hơn nếu ít nhất là 350mOsmol/kg và tốt hơn nữa là nồng độ osmol này nằm trong khoảng từ 550mOsmol/kg đến 1500mOsmol/kg. Hơn nữa, nồng độ osmol này có thể nằm trong khoảng từ 800mOsmol/kg đến 1500mOsmol/kg và nằm trong khoảng từ 1000mOsmol/kg đến 1500mOsmol/kg.

Dược phẩm có thể chứa các tá dược như các tá dược điều chỉnh trương lực, các tá dược để điều chỉnh hoặc đệm độ pH, các chất chống oxy hóa, các chất hoạt động bề mặt, các tá dược để kéo dài sự giải phóng hoặc kéo dài sự duy trì cục bộ, các chất dấu vị, chất làm ngọt, và hương liệu. Các tá dược này được sử dụng để tạo độ pH, độ nhớt, sức căng bề mặt và vị tối ưu, điều này hỗ trợ cho độ ổn định của dược phẩm, khả năng sol khí hóa, độ dung nạp và/hoặc hiệu lực của dược phẩm khi xông.

Nếu cần, các tá dược điều chỉnh trương lực có thể được kết hợp thêm trong dược phẩm theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thành phần hoặc tá dược điều chỉnh trương lực được hiểu là một hoặc nhiều tá dược có hoạt tính về mặt thẩm thấu và thường được dùng trên thực tế để điều chỉnh nồng độ osmol hoặc trương lực của dược phẩm lỏng. Các ví dụ về các tá dược này là natri clorua và manitol. Các muối khác có thể được dùng để điều chỉnh trương lực là natri gluconat, natri pyruvat, và kali clorua. Các hydrat cacbon cũng được dùng nhằm mục đích này. Ví dụ là các đường như glucoza, lactoza, sucroza và trehaloza, và cả các rượu đường như xylitol, sorbitol, và isomaltol.

Tốt hơn là, dược phẩm lỏng theo sáng chế chứa natri clorua. Tốt hơn là nồng độ natri clorua là nằm trong khoảng từ 1 đến 5g/l, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 3g/l, tốt hơn nữa là khoảng 2,5g/l.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện được là độ pH của dược phẩm lỏng hệ nước nên tốt hơn là ở vùng từ axit nhẹ đến trung tính, tức là, tốt hơn là dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 7. Độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7 là được đặc biệt ưu tiên. Độ pH axit được phát hiện là giúp ngăn ngừa sự biến màu thường thấy khi bảo quản các dung dịch aminoglycosit.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tá dược để điều chỉnh và/hoặc đệm độ pH của dung dịch. Để điều chỉnh và tùy ý đệm độ pH, các axit, bazơ, muối chấp nhận được về mặt sinh lý và các kết hợp của chúng có thể được sử dụng. Các tá dược thường được sử dụng để làm giảm độ pH hoặc để dùng như là thành phần axit trong hệ đệm là các axit vô cơ mạnh, cụ thể là axit sulfuric và axit clohydric. Trong sáng chế, đặc biệt ưu tiên là sử dụng axit clohydric để điều chỉnh độ pH, chất này sau đó tạo ra muối arbekacin hydroclorua tại chỗ. Tuy nhiên cũng có thể sử dụng các axit vô cơ và axit hữu cơ có cường độ trung bình cũng như các muối axit như, ví dụ, axit phosphoric, axit xitric, axit tartaric, axit succinic, axit fumaric, methionin, các hydro phosphat axit với natri hoặc kali, axit lactic, và axit glucuronic. Các tá dược thích hợp để tăng độ pH hoặc làm thành phần bazơ trong hệ đệm là, cụ thể, các bazơ vô cơ như natri hydroxit hoặc các oxit và các hydroxit của kim loại kiềm và của kim loại kiềm thổ khác như, ví dụ, magie hydroxit và canxi hydroxit, amoni hydroxit và các muối amoni bazơ như amoni axetat, cũng như các axit amin bazơ như lysin, các cacbonat như natri hoặc magie cacbonat, natri hydro cacbonat, và các xitrat như natri xitrat.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa hệ đệm bao gồm hai thành phần. Một trong số các hệ đệm được ưu tiên nhất chứa axit xitric và natri xitrat. Tuy nhiên cũng có thể sử dụng các hệ đệm khác.

Các chất chống oxy hóa là các chất tự nhiên hoặc tổng hợp mà ngăn chặn hoặc phá vỡ sự oxy hóa các hoạt chất và/hoặc sự tổn thương do oxy hóa ở các mô và các tế bào chịu áp lực. Các chất chống oxy hóa có thể là các chất bổ trợ mà bản thân chúng có khả năng oxy hóa được (tức là các chất chống oxy hóa

chính) hoặc các chất hỗ trợ mà có tác dụng như là các chất khử (tức là các chất chống oxy hóa khử), như, ví dụ, tocopherol axetat, lycopene, glutathion khử, catalaza, và peroxit dismutaza. Các chất hỗ trợ khác được dùng để ngăn ngừa các phản ứng oxy hóa là các chất chống oxy hóa hiệp đồng, các chất này không tác dụng trực tiếp trong các quy trình oxy hóa mà gián tiếp qua sự tạo phức các ion kim loại đã được biết là xúc tác các phản ứng oxy hóa. Các chất oxy hóa hiệp đồng thường dùng là axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA) và các dẫn xuất của nó. Các chất chống oxy hóa hữu dụng khác (cơ chế hoạt động chống oxy hóa chính, khử và/hoặc hiệp đồng) là axit ascorbic và các muối của nó, các este của axit ascorbic, axit fumaric và các muối của nó, axit malic và các muối của nó, axit xitric và các muối của nó, butyl hydroxy anisol, butyl hydroxy toluen, propyl galat, và maltol. Là phương án thay thế cho các chất chống oxy hóa thường dùng, các chất như axetylxystein, R-xystein, vitamin E TPGS, axit pyruvic và muối magie và natri của nó, và axit gluconic và muối magie và natri của nó, cũng có thể hữu dụng trong dược phẩm để xông. Các muối của axit gluconic có ưu điểm bổ sung là chúng đã được mô tả là có tác dụng chống oxy hóa trên các mô và các tế bào chịu áp lực, điều này là đặc biệt thuận lợi khi điều trị các bệnh viêm, vì các gốc oxy gây ra và kéo dài các quá trình viêm. Ngoài ra các muối pyruvat còn được cho là có tác dụng chống oxy hóa *in vivo*.

Tốt hơn là dược phẩm lỏng theo sáng chế chứa muối natri của axit etylendiamin tetraaxetic (Na-EDTA). Tốt hơn là nồng độ Na-EDTA là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 0,02% trọng lượng.

Biện pháp bổ sung để ngăn ngừa sự oxy hóa và để góp phần ngăn ngừa sự biến màu không mong muốn là thay thế oxy phía trên dung dịch bằng khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hơn nữa, sức căng bề mặt của dược phẩm lỏng là yếu tố quan trọng để khí dung tối ưu. Sức căng bề mặt nên nằm trong khoảng từ 25 đến 80mN/m, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 đến 75mN/m. Dược phẩm có sức căng bề

mặt nằm ở phần dưới của khoảng này được cho là có khả năng dàn trải tốt trên màng nhầy của đường hô hấp. Hơn nữa, sức căng bề mặt này có thể cần được điều chỉnh để cho phép đẩy hết được dược phẩm ra khỏi hộp đựng nó, điều này có thể là yếu tố đặc biệt quan trọng vì dược phẩm aminoglycosit nồng độ cao có thể là dính do bản chất đường của nó.

Các chất có hoạt tính bề mặt (hoặc các chất hoạt động bề mặt) có thể được đưa vào để điều chỉnh sức căng bề mặt vì các lý do nêu trên, và còn để làm ổn định, dấu vị và/hoặc kéo dài sự giải phóng. Ưu điểm khác của các tá dược có hoạt tính bề mặt là chúng có thể cải thiện khả năng thẩm thấu của arbekacin vào các tế bào vi khuẩn làm tăng hoạt tính kháng khuẩn. Ngoài ra, tài liệu chuyên ngành này cũng gợi ý rằng các chất hoạt động bề mặt có thể giúp phá vỡ hoặc phân tán các màng sinh học được tạo ra bởi vi khuẩn và nấm, nhờ đó cải thiện hiệu lực kháng khuẩn của arbekacin đối với các dạng vi khuẩn nhầy.

Các chất hoạt động bề mặt là các chất có ít nhất là một vùng phân tử khá ưa nước và ít nhất là một vùng phân tử khá ưa béo để tích tụ các bề mặt chung pha ưa nước-ưa béo và giảm sức căng bề mặt. Các chất có hoạt tính bề mặt có thể có tính ion hoặc không ion. Các chất hoạt động bề mặt được đặc biệt ưu tiên là các chất có tính tương hợp về mặt sinh lý tốt và được xem là an toàn để xông qua miệng hoặc mũi. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên là, ví dụ, tyloxapol, các polysorbat, như polysorbat 80, lexithin, vitamin E TPGS, và các macrogol hydroxystearat, như macrogol-15-hydroxystearat. Thành phần hoạt động bề mặt cũng có thể bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, như polysorbat 80 kết hợp với vitamin E TPGS.

Tổng lượng thành phần hoạt động bề mặt trong dung dịch dùng cho đường hô hấp nên được hạn chế đến tối đa khoảng 5% (trọng lượng/thể tích) để tránh kích thích niêm mạc. Nồng độ được đặc biệt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0% (trọng lượng/thể tích), và nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là, được phẩm lỏng theo sáng chế chứa polysorbat 80, lexithin hoặc vitamin E TPGS với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Theo một số phương án của sáng chế, các chất dầu vị cũng là các tá dược hữu dụng. Vị tồi của dược phẩm để xông là cực kỳ khó chịu và gây kích thích. Cảm giác vị tồi khi xông là do sự lắng đọng trực tiếp của các giọt sol khí trong miệng và vùng hầu khi xông qua miệng, do sự chuyển thuốc từ mũi tới miệng khi xông qua mũi, và do sự chuyển thuốc từ đường hô hấp đến miệng liên quan đến sự thanh thải các chất nhầy trong hệ hô hấp. Như được sử dụng ở đây, chất dầu vị là hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất dược dụng bất kỳ có khả năng cải thiện vị của hệ chứa nước, bất kể cơ chế cải thiện. Ví dụ, chất dầu vị có thể che vị kém, tức là làm giảm cường độ nhận được, hoặc nó có thể sửa vị bằng cách bổ sung hương vị khác, thường là dễ chịu hơn, vào dược phẩm, nhờ đó cải thiện toàn bộ ấn tượng thụ cảm. Các cơ chế dầu vị khác là tạo phức, đóng bao, bao lấy hoặc tương tác bất kỳ khác giữa dược chất và các hợp chất khác của dược phẩm.

Chất dầu vị có thể được chọn từ nhóm các chất làm ngọt dược dụng như, ví dụ, sacarin, aspartam, xyclamat, sucraloza, axesulfam, neotam, thaumatin, và neohesperidin, bao gồm các muối và các solvat của chúng như, ví dụ, muối natri của sacarin và muối kali của axesulfam. Hơn nữa, các đường như sucroza, trehaloza, fructoza, và lactoza, hoặc các rượu đường như xylitol, manitol, và isomalt có thể được sử dụng. Các chất dầu vị hữu dụng khác bao gồm các chất hoạt động bề mặt dược dụng, các muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, các axit hữu cơ như axit xitric và axit lactic, và các axit amin như arginin. Các hương liệu thơm như các thành phần tinh dầu (như menthol, thymol và cineol) cũng có thể được dùng để cải thiện vị và khả năng dung nạp của dược phẩm theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, các tá dược có thể được bổ sung để tăng sự dính bám của dược phẩm theo sáng chế vào các bề mặt niêm mạc của đường hô hấp. Điều này có thể, ví dụ, góp phần làm tăng thời gian lưu của dược phẩm ở vị trí dùng và tăng hiệu lực của thuốc. Các tá dược này có thể là các tá dược nhầy dính, các tá dược tăng độ nhớt, và/hoặc các chất tạo gel. Ví dụ là các polyme như polyvinylpyrrolidon, các dextran, tinh bột được cải biến, chitosan, carbome và các dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza và các chất lỏng nhớt như propylen glycol và glyxerol.

Các tá dược khác có thể được bổ sung với tác dụng có lợi của chúng trên đường hô hấp. Ví dụ, muối magie như magie gluconat có thể được bổ sung. Magie được biết là làm tăng hoạt tính enzym của Dornaza alpha là enzym làm giảm độ nhớt niêm dịch. Điều này là đặc biệt hữu dụng đối với bệnh nhiễm khuẩn và bệnh viêm vì niêm dịch hô hấp sau đó trở nên dẻo hơn và như mũ. Ngoài ra, khả năng thẩm thấu thấp của anion gluconat có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc thanh thải dịch nhầy. Hơn nữa, magie gluconat có thể có tác dụng bảo vệ tế bào và tác dụng chống oxy hóa sinh học.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng dung dịch phân tử của arbekacin. Tuy nhiên, hoạt chất (arbekacin) cũng có thể được phân tán dạng keo trong chất lỏng hệ nước. Các hệ chất mang dạng keo, như các mixen, các mixen hỗn hợp, các phức chất keo, và các liposom, có thể là hữu dụng để phân phát hoạt chất đến đích.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế được dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Cụ thể các bệnh này là do hoặc liên quan đến sự nhiễm vi khuẩn, trong đó vi khuẩn này nhạy với arbekacin.

Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm bước sol khí hóa dược phẩm và để bệnh nhân xông sol khí được tạo ra từ đó. Sol khí được xác định ở đây là hệ chứa pha khí liên tục và, được phân tán trong đó, pha không liên tục hoặc phân tán của các hạt lỏng và/hoặc rắn. Các sol khí chứa pha lỏng

phân tán và pha khí liên tục đôi khi được gọi là “các sol khí lỏng” hoặc, có thể thích hợp hơn là “các chất lỏng được sol khí hóa”.

Theo phương án này, pha phân tán chứa chủ yếu là các giọt lỏng. Các giọt của pha phân tán chứa arbekacin trong môi trường lỏng. Môi trường lỏng chủ yếu là pha nước, cùng với hoặc không cùng với các tá dược khác như nêu trên. Tốt hơn là, pha lỏng chứa arbekacin dưới dạng dung dịch phân tử hoặc thể phân tán keo. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là các đặc điểm và các phương án ưu tiên liên quan đến được phẩm lỏng nêu trên cũng có thể được áp dụng cho pha phân tán của sol khí được tạo ra từ đó và ngược lại.

Pha khí liên tục của sol khí có thể được chọn từ khí được dụng bất kỳ hoặc hỗn hợp của các khí được dụng. Ví dụ, khí có thể đơn giản là không khí hoặc không khí nén, đây là khí thông thường nhất trong liệu pháp xông sử dụng máy khí dung như máy tạo sol khí. Cách khác, các khí và các hỗn hợp khí khác như không khí được làm giàu oxy, cacbon dioxit, hoặc hỗn hợp của nitơ và oxy cũng có thể được sử dụng.

Pha phân tán của sol khí được tạo ra từ được phẩm theo sáng chế có đường kính khí động trung bình khối (mass median aerodynamic diameter: MMAD) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến $6\mu\text{m}$ và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến $4,5\mu\text{m}$ hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 đến $4\mu\text{m}$. Trị số MMAD được đo bằng cách sử dụng phương pháp phun nổi tầng đối với các sol khí lỏng và ghi đường kính mà dưới mức này 50% khối thuốc được sol khí hóa được giữ lại, nói cách khác, 50% khối thuốc được chứa trong các giọt có đường kính nhỏ hơn MMAD.

Thông số khác mô tả pha phân tán của sol khí là phân bố kích cỡ hạt của các các giọt hoặc hạt lỏng được sol khí hóa. Độ lệch chuẩn hình học (geometric standard deviation: GSD) là thước đo thường dùng đối với độ thô của sự phân bố kích cỡ hạt hoặc giọt của các hạt hoặc các giọt sol khí được tạo ra.

Sự chọn lọc MMAD chính xác trong khoảng nêu trên sẽ tính đến mô hoặc vùng đích để lắng đọng sol khí. Ví dụ, đường kính giọt tối ưu sẽ khác nhau tùy

thuộc vào việc dự kiến xông qua đường miệng hay đường mũi, và việc tập trung phân tán ở miệng hầu, phế quản, phổi, mũi, hay xoang cạnh mũi. Ngoài ra, độ tuổi của bệnh nhân và kiểu hô hấp của họ cũng là các yếu tố quan trọng để xác định kích cỡ hạt tối ưu để phân phát thuốc đến phổi.

Để điều trị các khí đạo trên, cụ thể là, niêm mạc xoang mũi, phức hợp các lỗ ngách, và các khoang bên mũi, MMAD nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,5 μ m là đặc biệt thích hợp.

Nếu sol khí được dự tính là để phân phát đến phổi thì tốt hơn là nó có MMAD nhỏ hơn 5,0 μ m. Tốt hơn là, MMAD là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,5 μ m và GSD nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,2, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,2 đến 1,8, hoặc tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 1,4 đến 1,6. Các thông số kích cỡ hạt và phân bố kích cỡ hạt là đặc biệt hữu ích để đạt được nồng độ thuốc khu trú cao ở phổi, bao gồm phế quản và tiểu phế quản, so với lượng thuốc được sol khí. Trong trường hợp này, phải xem xét rằng sự lắng đọng sâu trong phổi cần MMAD nhỏ hơn sự lắng đọng ở các khí đạo trung tâm và để dùng cho trẻ em thì ưu tiên hơn là kích cỡ giọt nhỏ hơn nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3 μ m.

Sol khí có thể được tạo ra bằng máy tạo sol khí thông thường bất kỳ. Như được sử dụng ở đây, máy tạo sol khí là thiết bị hoặc kết hợp các thiết bị có khả năng tạo và phát sol khí. Theo sáng chế, thiết bị này có thể sol khí hóa chất lỏng thành pha lỏng phân tán. Thông thường, dụng cụ này được đề cập như là máy khí dung. Tùy thuộc vào loại và kiểu dụng cụ, máy tạo sol khí theo sáng chế có thể cần hoặc gồm cả máy nén. Nói cách khác, thuật ngữ máy tạo sol khí được sử dụng cho thiết bị hoặc hệ thống thiết bị đầy đủ cần thiết để tạo ra và phát sol khí và cấp sol khí tới động vật hoặc người bệnh. Tốt hơn là, máy khí dung được chọn từ máy khí dung phản lực, máy khí dung siêu âm, máy khí dung áp điện, máy khí dung va chạm phản lực, máy khí dung điện thủy động, máy khí dung lực mao dẫn, máy khí dung màng đục lỗ, hoặc máy khí dung màng rung đục lỗ.

Máy tạo sol khí được ưu tiên để cấp sol khí cho đường hô hấp trên là máy khí dung tạo sol khí bằng nguyên tắc màng rung đục lỗ, như thiết bị gọi là

eFlow[®], nhưng nó cũng có thể phát sol khí xung động. Loại máy khí dung này có mặt nạ để hướng dòng sol khí vào mũi. Các sol khí được tạo ra bằng máy khí dung điện tử được cải biến này có thể đến được các hốc xoang mũi hoặc hốc bên mũi tốt hơn nhiều so với trường hợp sol khí được tạo ra theo cách liên tục. Các sóng áp xung đạt được mức độ thông khí ở xoang cao hơn do đó sol khí được phân bố tốt hơn trong các hốc này. Ví dụ về các thiết bị khí dung điện tử này được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2009/027095.

Nếu việc sử dụng dự tính là phân phát hoạt chất (tức là arbekacin) đến vị trí bị tác động (hoặc có thể bị tác động) ở khí đạo dưới như phế quản hoặc phổi thì đặc biệt ưu tiên là máy khí dung áp điện, máy khí dung điện thủy động, hoặc máy khí dung loại màng đục lỗ được chọn để tạo sol khí. Ví dụ về các máy khí dung thích hợp bao gồm các họ thiết bị I-Neb[®], Micro Air[®], Multisonic[®], Respimate[®], eFlow[®], AeroNeb[®], AeroNeb Pro[®], và AeroDose[®]. Máy khí dung được đặc biệt ưu tiên để dẫn thuốc đến đường hô hấp dưới là máy khí dung màng rung điện tử eFlow[®].

Khái niệm máy khí dung được ưu tiên khác là hệ kín eFlow[®] nghiên cứu được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2007/020073. Hệ thống này là máy khí dung màng rung tiếp hợp trong đó ống chứa dung dịch thuốc có thể được cho vào nắp đậy của bình chứa máy khí dung. Ống thuốc này, như được mô tả trong patent châu Âu số EP 2 062 608, chỉ được mở khi nắp máy khí dung đậy lại bằng hệ thống mở đi kèm ở máy khí dung. Điều này cho phép dung dịch thuốc chảy ngay lập tức trong bình chứa máy khí dung, nhờ đó dẫn đến việc chia liều có thể lặp lại và chính xác hơn đồng thời giảm tổn thất sol khí.

Khái niệm máy khí dung được đặc biệt ưu tiên để dùng arbekacin theo sáng chế là máy khí dung màng rung đục lỗ được thiết kế để bố trí trong đường ống của hệ thông khí trong môi trường bệnh viện. Các máy khí dung này được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2009/135871. Việc khí dung hóa dược phẩm arbekacin theo sáng chế bằng hệ máy khí dung này là đặc biệt có lợi để điều trị, ví dụ, bệnh viêm phổi bệnh viện, bệnh viêm phổi cộng đồng, bệnh viêm

phối liên quan đến thở máy (HAP, CAP, VAP) và các bệnh hô hấp khác mà cần điều trị trong bệnh viện.

Mặc dù thích hợp để phân phát đến phổi hoặc xoang mũi, máy khí dung tốt hơn là nên được chọn hoặc được làm thích hợp để có thể sol khí hóa liều đơn vị ở tốc độ xuất ưu tiên. Liều đơn vị được xác định ở đây là thể tích được phẩm lỏng bao gồm lượng hữu hiệu của hoạt chất được chỉ định để dùng trong một lần dùng. Tốt hơn là, máy khí dung có thể phân phát liều đơn vị này với tốc độ ít nhất là khoảng 0,1ml/phút hoặc, giả sử tỷ trọng tương đối của được phẩm thường khoảng bằng 1, ở tốc độ ít nhất là khoảng 100mg/phút. Tốt hơn nữa là, máy khí dung có thể cho tốc độ xuất ít nhất là khoảng 0,15ml/phút hoặc tương ứng là 150mg/phút. Theo phương án khác, tốc độ xuất của máy khí dung ít nhất là khoảng 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 hoặc 1 ml/phút.

Hơn nữa, tốc độ xuất của máy khí dung nên được chọn để đạt được thời gian khí dung được phẩm lỏng ngắn. Rõ ràng là, thời gian khí dung sẽ tùy thuộc vào thể tích của được phẩm được sol khí và tốc độ xuất. Tốt hơn là, máy khí dung nên được chọn hoặc được làm thích hợp để có thể sol khí hóa thể tích được phẩm lỏng chứa liều hữu hiệu của hoạt chất trong thời gian không dài hơn khoảng 20 phút. Tốt hơn nữa là, thời gian khí dung đối với liều đơn vị là không dài hơn khoảng 10 phút. Theo phương án khác, máy khí dung được chọn hoặc được làm thích hợp để có thể có thời gian khí dung/một liều đơn vị là không dài hơn khoảng 6 phút, và tốt hơn nữa là không dài hơn khoảng 3 phút. Hiện được ưu tiên nhất là thời gian khí dung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phút.

Thể tích của được phẩm tốt hơn là nhỏ để cho phép có thời gian khí dung ngắn. Thể tích, còn được gọi là thể tích một liều, hoặc thể tích đơn vị liều, hoặc thể tích liều đơn vị, nên được hiểu như là thể tích được dự tính là để sử dụng cho một lần dùng. Cụ thể là, thể tích có thể nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,5ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,4 đến 3,5ml. Trong trường hợp thể tích dư là mong muốn hoặc có ích, thể tích dư này nên nhỏ hơn 1ml, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,5ml, và tốt nhất là nhỏ hơn 0,2ml. Thể tích được khí dung hóa một cách

hữu hiệu sau đó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5ml hoặc nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2,5ml, hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,5ml hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5ml.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm lỏng hệ nước được xác định trên đây. Phương pháp này bao gồm các bước (a) cung cấp các thành phần của dược phẩm; (b) kết hợp các thành phần được cung cấp ở bước (a) để tạo ra dược phẩm lỏng hệ nước; (c) lọc vô trùng được phẩm thu được ở bước (b); và (d) nạp dược phẩm được lọc vô trùng thu được ở bước (c) vào các đồ chứa vô trùng trong điều kiện vô trùng. Các bước từ (a) đến (d) được thực hiện theo trình tự này. Tùy ý, phương pháp này có thể còn bao gồm các bước khác, và mỗi bước trong số các bước từ (a) đến (d) có thể bao gồm một số bước phụ.

Thích hợp là bão hòa toàn bộ dung dịch bằng khí trơ như nitơ để đuổi oxy để tránh thoái hóa arbekacin, sự thoái hóa này thường đi kèm với sự hóa màu dung dịch.

Sau đó, bước lọc vô trùng dung dịch nước thu được được thực hiện. Việc chọn thiết bị lọc thích hợp và thực hiện quy trình lọc vô trùng thực chất đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến. Thông thường, một hoặc hai quy trình qua thiết bị lọc có kích cỡ lỗ 0,22 μ m, tùy ý với thiết bị lọc sơ bộ với kích cỡ lỗ 0,45 μ m, được đề nghị.

Bước nạp kế tiếp dung dịch vô trùng vào các đồ chứa cuối cùng được thực hiện trong các điều kiện vô trùng trong môi trường bão hòa khí trơ. Các lọ thủy tinh được tiệt trùng trước có thể được chọn làm các đồ chứa. Tốt hơn nữa là, các lọ nhựa vô trùng được sản xuất trên dây chuyền bằng cách sử dụng quy trình thổi-nạp-bịt kín được sử dụng, cụ thể nếu sản phẩm được đóng gói dưới dạng các đơn vị liều đơn với thể tích liều nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5ml. Cách khác, các bao bì được làm từ nhôm hoặc polyme phủ nhôm hoặc các hỗn hợp chất liệu polyme thích hợp khác có thể được sử dụng làm chất liệu đóng gói cho liều đơn vị cho phép nạp vô trùng được phẩm lỏng.

Các lọ thổi-nạp-bịt kín có thể được tạo ra dưới hình dạng chai với phần bịt kín có thể được loại bỏ bằng cách vặn hoặc bẻ cong. Lỗ hở được tạo thành từ đó cho phép phân liều nhỏ giọt và trút ra hoàn toàn, thỏa mãn sự phân phát đồng đều như được yêu cầu bởi các Dược điển. Lỗ hở này có thể còn được thiết kế sao cho nó vừa vào bộ nối luer (bộ nối các kim tiêm, que thăm, ...) hoặc bộ nối khóa luer. Theo cách này, ống tiêm thông thường với bộ nối luer có thể được kết nối chặt chẽ với đồ chứa, ví dụ, để lấy hết phần trong của đồ chứa và chuyển nó đến máy khí dung.

Tốt hơn nữa là, lọ thổi-nạp-bịt kín có thể được thiết kế sao cho nó có thể được nối chặt với phần kết nối của máy khí dung tiếp hợp tương ứng, nhờ đó có thể nạp dược phẩm trực tiếp vào bình chứa của máy xông như được mô tả trong patent châu Âu số EP 2 062 608. Ví dụ về máy khí dung tiếp hợp này là máy khí dung màng rung đục lỗ hệ kín eFlow[®] nghiên cứu. Lọ được đặt trong nắp bao của bình chứa máy khí dung và được chọc thủng bằng cách lắp nắp bao lên máy khí dung. Hệ thống này đảm bảo rằng thuốc sẽ không bị đổ ra khi nạp vào cốc thuốc của máy khí dung và liều được đề nghị sẽ được phân phát như được yêu cầu trên nhãn thuốc.

Một hoặc nhiều phương tiện đóng gói sơ cấp có thể được đóng gói thành một phương tiện đóng gói thứ cấp, như hộp các tông.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm minh họa sáng chế; tuy nhiên các ví dụ này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Dung dịch arbekacin 100 và 150mg/ml trên cơ sở arbekacin sulfat
(không theo sáng chế)

Bào chế dung dịch arbekacin 100mg/ml (được sử dụng dưới dạng muối sulfat của nó) chứa chất ổn định hóa là Na-EDTA 0,02%. Độ pH được điều chỉnh bằng axit sulfuric và nồng độ osmol của nó được điều chỉnh bằng cách bổ

sung natri clorua. Ngoài ra, bào chế được phẩm arbekacin 150mg/ml (với arbekacin được sử dụng dưới dạng muối sulfat của nó), còn chứa chất ổn định hóa là Na-EDTA 0,02%. Các dược phẩm này được lọc vô trùng và nạp vào các lọ thủy tinh. Nồng độ arbekacin của cả hai dược phẩm này được biểu thị dưới dạng nồng độ của bazơ. Thành phần của các dược phẩm này được biểu thị trên Bảng 1. Tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin cũng được biểu thị trên Bảng 1. Các thông số lý hóa được biểu thị trên Bảng 2. Ví dụ này là để so sánh.

Bảng 1. Thành phần của các dung dịch arbekacin sulfat với tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin (Tỷ lệ Cl:ABK)

	Arbekacin 100 mg/ml	Arbekacin 150 mg/ml
Arbekacin sulfat	14 g	21 g
Na-EDTA	0,02 g	0,02 g
NaCl	0,27 g	0,20 g
H ₂ SO ₄ 1 N	bổ sung đủ để độ pH bằng 7	bổ sung đủ để độ pH bằng 7
Nước tinh khiết	bổ sung vừa đủ 100 ml	bổ sung vừa đủ 100 ml
Tỷ lệ Cl:ABK	0,25:1	0,13:1

Bảng 2. Các thông số lý hóa của các dung dịch arbekacin sulfat

	Arbekacin 100 mg/ml	Arbekacin 150 mg/ml
pH (sau khi điều chỉnh)	7,17	7,12
Nồng độ osmol [mOsmol/kg]	299	378
Độ nhớt [mPa·s]	1,69	2,32
Tỷ trọng [g/cm ³]	1,0645	1,0961

Sức căng bề mặt
[mN/m]

72,27

72,49

Hình thức

Dung dịch trong, không có
các hạt

Dung dịch trong, không có
các hạt

Đặc tính sol khí của cả hai dược phẩm này được đánh giá bằng hệ eFlow[®] Inline nghiên cứu. Đường kính trung bình khối (Mass Median Diameter: MMD) và phân bố kích cỡ hạt (độ lệch chuẩn hình học: Geometric Standard Deviation – GSD) cũng như tốc độ xuất hoàn toàn (Total Output Rate: TOR) được đo. Các thông số kích cỡ hạt được đo bằng cách nhiễu xạ laser. Kết quả được biểu thị trên Bảng 3.

Bảng 3. Đặc tính sol khí của các dung dịch arbekacin sulfat

Dược phẩm arbekacin	MMD [μm]	GSD	TOR [mg/min]	% <5μm	% <3,33μm
100 mg/ml	2,96	1,48	396	89,70	59,93
150 mg/ml	2,86	1,42	319	94,59	66,42

Khi xông, cả hai dược phẩm này đều gây ra cơn ho. Tuy nhiên, khi pha loãng các dược phẩm này đến nồng độ arbekacin chỉ còn 50mg/ml sẽ thu được dược phẩm được dung nạp tốt hơn khi xông.

Ví dụ 2

Điều chế và phân tích arbekacin hydroclorua

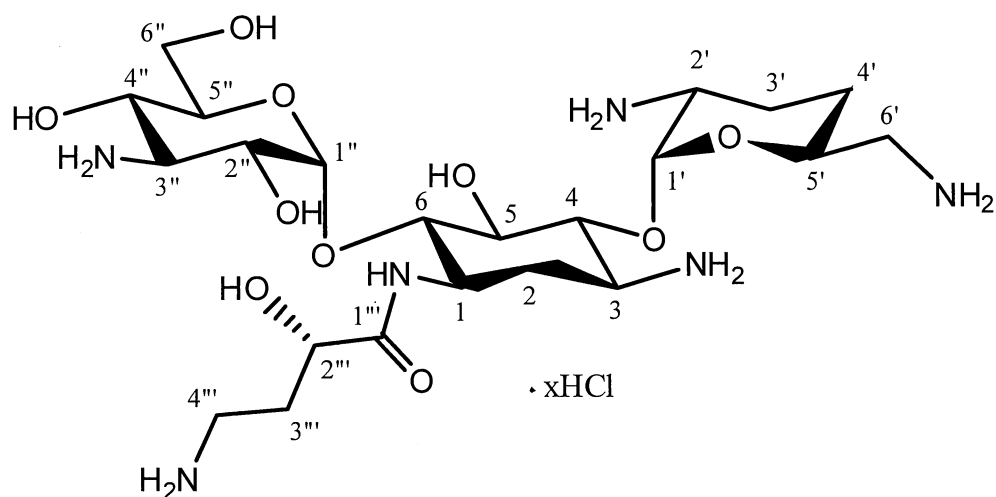
Hòa tan 3,0g (5,36mmol) bazơ tự do arbekacin (hiệu lực 988μg/mg) trong 11ml nước cất và điều chỉnh độ pH của dung dịch đến khoảng bằng 7,0 bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 6mol/l. Pha loãng dung dịch thu được bằng cách bổ sung 3ml nước cất và sau đó sấy đông dung dịch này, thu được 3,82g arbekacin hydroclorua rắn.

Thực hiện các phép phân tích sau đây:

DSC (Phép đo nhiệt lượng quét vi phân) được ghi lại trong chảo gọn sóng được làm bằng nhôm trong môi trường khí N₂ với tốc độ dòng khí là 50ml/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 280°C với tốc độ gia nhiệt là 5°C/phút. Kết quả được biểu thị trên Fig.1. Không phát hiện thấy các đỉnh thu nhiệt rõ ràng trên mẫu DSC, điều này chỉ ra rằng arbekacin hydroclorua là chất rắn vô định hình.

TGA (Phân tích nhiệt trọng) được ghi lại trong chảo hở được làm từ platin trong môi trường khí N₂ với tốc độ dòng khí là 60ml/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 280°C với tốc độ gia nhiệt là 5°C/phút. Kết quả được biểu thị trên Fig.2.

Phổ ¹H và ¹³C NMR (Phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân) được ghi lại đối với dung dịch trong đơteri oxit ở nồng độ 30mg/ml sử dụng hợp chất nội chuẩn là muối natri của axit 3-(trimethylsilyl) propionic -d₄. Các tín hiệu quan sát được và sự gán chúng trên cơ sở các số vị trí được thể hiện ở các công thức cấu trúc sau đây được tổng kết lần lượt trên Bảng 4 và 5.



Bảng 4. Sự gán phổ ^1H -NMR của arbekacin hydroclorua

$\delta(\text{ppm})$	Cường độ	Độ bội	Gán
1,61	1H	m	4'a
1,70	1H	ddd ($J=12,7, 12,7, 12,7$ Hz)	2a
1,91-2,07	4H	m	3', 3'''a, 4'b
2,13	1H	m	2b
2,18	1H	m	3'''b
3,10	1H	dd ($J=7,7, 13,4$ Hz)	6'a
3,19	2H	dd ($J=7,3, 7,3$ Hz)	4'''
3,25	1H	dd ($J=3,3, 13,4$ Hz)	6'b
3,28	1H	m	3
3,39	1H	dd ($J=10,3, 10,3$ Hz)	3''
3,54	1H	m	2'
3,67	1H	dd ($J=10,3, 10,3$ Hz)	4''
3,74-3,88	6H	m	2'', 4, 5, 6, 6''
4,03	1H	m	5''
4,09	1H	m	1
4,23	1H	m	5'
4,29	1H	dd ($J=3,8, 9,3$ Hz)	2'''
5,18	1H	d ($J=3,8$ Hz)	1''
5,73	1H	d ($J=3,5$ Hz)	1'

Bảng 5. Sự gán phổ ^{13}C -NMR của arbekacin hydroclorua

$\delta(\text{ppm})$	Gán	$\delta(\text{ppm})$	Gán	$\delta(\text{ppm})$	Gán
20,9	3'	49,1	1	75,1	5
25,7	4'	55,0	3''	80,0	4
30,8	3'''	59,8	6''	80,6	6
32,2	2	65,7	5'	95,1	1'
37,0	4'''	65,9	4''	98,0	1''
42,7	6'	68,3	2''	175,4	1'''
48,9	2'	69,6	2'''		
48,9	3	72,1	5''		

Số đo quay quang $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ được xác định theo Dược điển của Nhật Bản (Phần 2.49) (sau khi làm khô, 0,25g/25ml nước, 100mm). Như được biểu thị trên Bảng 6, số đo quay quang $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ của arbekacin hydroclorua là $+79,8^{\circ}$.

Bảng 6. Kết quả của phép đo quay quang

	Lần chạy 1	Lần chạy 2	Lần chạy 3	Trung bình	Trị số được báo cáo
Số đo quay quang $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$	$+80,2^{\circ}$	$+79,6^{\circ}$	$+79,6^{\circ}$	$+79,8^{\circ}$	$+80^{\circ}$

Thực hiện phân tích clorua bằng cách sắc ký ion trong các điều kiện sau: dung dịch mẫu: 7mg (sau khi làm khô)/200ml; dung dịch chuẩn: Cl^{-} 8mg/l và Cl^{-} 6mg/l (cho đường chuẩn nhờ hai điểm nồng độ); bộ dò: dò dẫn điện; cột: AS12A (4 x 200 mm, DIONEX), AG12A (4 x 50 mm, DIONEX); nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi khoảng 35°C ; pha động: dung dịch rửa giải trao đổi anion DIONEX AS12A (Na_2CO_3 2,7mmol/l / NaHCO_3 0,3mmol/l), tốc độ dòng pha

động: 1,5ml/phút; thể tích tiêm dung dịch: 25µl. Kết quả được biểu thị trên Bảng 7. Hàm lượng clorua là 19,66%.

Bảng 7. Kết quả phân tích clorua

	Lần chạy 1	Lần chạy 2	Lần chạy 3	Trung bình	Trị số được báo cáo
Hàm lượng clorua	19,55%	19,70%	19,73%	19,66%	19,7%

Dựa trên tính toán trên bảng 8, số đơn vị hydroclorua trong arbekacin hydroclorua được tính là nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,0.

Bảng 8. Trị số theo lý thuyết của hàm lượng hydroclorua trong arbekacin hydroclorua

Số đơn vị (x) hydroclorua	Trọng lượng phân tử của clorua [g/mol]	Tổng trọng lượng phân tử [g/mol]	Hàm lượng clorua [%]
3,5	124,08550	680,23225	18,24
3,6	127,63080	683,87834	18,66
3,7	131,17610	687,52444	19,07
3,8	134,72140	691,17053	19,49
3,9	138,26670	694,81663	19,89
4,0	141,81200	698,46272	20,30

Công thức phân tử của arbekacin hydroclorua: $C_{22}H_{44}N_6O_{10} \times HCl$

Trọng lượng phân tử của bazơ tự do arbekacin: 552,61896 g/mol, trọng lượng phân tử của clorua: 35,453g/mol

Ví dụ 3

So sánh dung dịch arbekacin sulfat và dung dịch arbekacin hydroclorua ở các mô hình cơn ho ở chuột lang

Sử dụng mô hình gây ho ở chuột lang để nghiên cứu sự khác nhau trong việc gây ho giữa dạng sulfat và dạng hydroclorua của arbekacin. Các chất được thử nghiệm là arbekacin sulfat có bán trên thị trường (ABK-H₂SO₄) và arbekacin hydroclorua (ABK-HCl) được điều chế từ bazơ tự do arbekacin theo phương pháp được mô tả ở Ví dụ 2. Nồng độ của các dung dịch được đặt ở mức 25mg/ml. Ngoài ra, nước muối sinh lý được sử dụng làm chất đối chứng âm trong khi đó dung dịch axit xitric (30mg/ml) được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Sử dụng chuột lang dòng Male Hartley cho thử nghiệm với số lượng 10 con chuột/nhóm. Chuột lang được gắn tấm cao su mỏng dẻo vào cổ được nhốt trong lồng gồm hai khoang, lồng này được thông khí bằng cách hút khí ở tốc độ dòng không đổi bằng cách sử dụng bơm hút (PUL123-KS-650, M·I·P·S Corporation). Cơn ho được phát hiện dựa trên cơ sở các dấu hiệu sau: quan sát thấy các triệu chứng, phân tích kiểu hô hấp trên phần thân bằng phương pháp ghi biến đổi thể tích dòng kép sử dụng dụng cụ đo hô hấp đa chức năng (Win Pulmos-I, M·I·P·S Corporation), và sự thay đổi áp suất ở khoang phần đầu và khoang phần thân được đo bằng bộ chuyển đổi áp suất (kit theo dõi huyết áp, Japan Becton, Dickinson and Company). Trường hợp được xác định là phản xạ ho khi thấy có chuyển động ho khi quan sát triệu chứng cùng với các thay đổi điển hình của áp suất trong khoang phần đầu và khoang phần thân và thay đổi về kiểu hô hấp của phần thân khi ho. Các chất thử nghiệm được khí dung hóa bằng cách sử dụng máy khí dung màng rung điện tử (eFlow[®], PARI Pharma GmbH) và sol khí được cấp vào khoang phần đầu sao cho chuột lang khi thở bình thường xông sol khí này trong 10 phút. Sau đó, đếm số lần xuất hiện phản xạ ho.

Kết quả được biểu thị trên Bảng 9. Mỗi trị số biểu thị trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, n = 10.

Nồng độ arbekacin được sử dụng trong ví dụ này là không theo sáng chế.

Bảng 9. Số cơn ho trong 10 phút sau khi cho chuột lang xông chất thử nghiệm

Chất	Liều (mg/ml)	Phản xạ ho (số lần/10 phút)
Nước muối	—	$0,9 \pm 1,3$
Axit xitric	30	$20,1 \pm 6,3^{(1)}$
Arbekacin sulfat	25	$8,7 \pm 6,3$
Arbekacin hydroclorua	25	$3,5 \pm 2,0^{(2)}$

⁽¹⁾ phương pháp kiểm định Wilcoxon (Wilcoxon's rank sum test): nước muối với axit xitric: $P < 0,001$

⁽²⁾ phương pháp kiểm định Wilcoxon: arbekacin sulfat với arbekacin hydroclorua: $P < 0,05$

So sánh với nhóm dùng nước muối sinh lý, nhóm dùng axit xitric có số lần xuất hiện phản xạ ho cao hơn đáng kể. Đối với các nhóm dùng arbekacin, nhóm dùng arbekacin hydroclorua có số lần xuất hiện phản xạ ho thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng arbekacin sulfat.

Do đó, chứng minh được rằng khả năng gây ho của arbekacin ở dạng hydroclorua là yếu hơn ở dạng sulfat.

Ví dụ 4

Điều chế dung dịch arbekacin hydroclorua 150mg/ml và 100mg/ml từ bazơ arbekacin

Hòa tan 0,9g bazơ arbekacin trong 4g dung dịch natri clorua 0,5% (trọng lượng/trọng lượng), thu được dung dịch rất kiềm có độ pH bằng 10,96. Độ pH này được điều chỉnh đến mức 6,77 bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric (32% (trọng lượng/trọng lượng) dung dịch HCl) và bổ sung dung dịch natri

clorua 0,5% (trọng lượng/trọng lượng) vào cho đến khi trọng lượng cuối cùng là 6g. Tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin là khoảng 3,7:1.

Dược phẩm này được lọc vô trùng trong điều kiện vô trùng. Nồng độ osmol của dược phẩm là 1379mOsmol/kg, nồng độ này là khá cao. Tuy nhiên, khi xông, dược phẩm này bất ngờ được dung nạp tốt hơn nhiều so với dược phẩm trên cơ sở arbekacin sulfat được nêu ở ví dụ 1. Dược phẩm trên cơ sở clorua không gây ra phản xạ ho.

Pha loãng 1ml dược phẩm có nồng độ 150mg/ml nêu trên bằng 0,5ml dung dịch natri clorua 0,9% (trọng lượng/trọng lượng), thu được dược phẩm arbekacin nồng độ 100mg/ml trên cơ sở arbekacin clorua. Việc pha loãng bằng dung dịch natri clorua 0,9% (trọng lượng/trọng lượng) dẫn đến tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin tính toán được là khoảng 4:1.

Dược phẩm này cũng được dung nạp tốt hơn so với dược phẩm arbekacin sulfat được nêu ở ví dụ 1 và không gây ra phản xạ ho.

Ví dụ 5

Đánh giá các tỷ lệ khác nhau giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin

Bốn dược phẩm có tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin (bazo tự do) khác nhau được bào chế như được thể hiện trên Bảng 10. Tất cả các dược phẩm này đều có nồng độ bazo tự do arbekacin 150mg/ml.

Bảng 10. Tính chất lý hóa của các dược phẩm arbekacin với tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin khác nhau (tỷ lệ Cl:ABK)

Dược phẩm A độ pH được điều chỉnh bằng HCl	Dược phẩm B độ pH được điều chỉnh bằng HCl và H ₂ SO ₄ 2,75% (trọng lượng/thể tích)	Dược phẩm C độ pH được điều chỉnh bằng HCl và H ₂ SO ₄ 5,8% (trọng lượng/thể tích)	Dược phẩm D độ pH được điều chỉnh bằng H ₂ SO ₄
---	---	--	--

Arbekacin bazo	15 g	15 g	15 g	
Arbekacin sulfat ⁽³⁾				21 g
NaCl	0,25 g	0,25 g	0,25 g	0,25 g
HCl ⁽¹⁾	15,00 g	9,28 g	2,55 g	
H ₂ SO ₄ ⁽²⁾		2,75 g	5,80 g	0,86 g
NaOH 1N	Bổ sung vừa đủ	Bổ sung vừa đủ	Bổ sung vừa đủ	Bổ sung vừa đủ
Nước tinh khiết	Bổ sung vừa đủ 100 ml	Bổ sung vừa đủ 100 ml	Bổ sung vừa đủ 100 ml	Bổ sung vừa đủ 100 ml
Tỷ lệ Cl:ABK	5,17:1	3,16:1	0,98:1	0,16:1
Tỷ lệ Sulfat:ABK	0:1	0,98:1	2,07:1	~2,5:1
pH	5,30	5,44	5,24	5,19
Nồng độ osmol [mOsmol/kg]	1291	947	578	362
Hình thức	Dung dịch trong, không có các hạt	Dung dịch trong, không có các hạt	Dung dịch trong, không có các hạt	Dung dịch trong, không có các hạt

⁽¹⁾ Nồng độ dung dịch HCl được sử dụng để điều chỉnh pH: 32% (trọng lượng/trọng lượng)

⁽²⁾ Nồng độ dung dịch H₂SO₄ được sử dụng để điều chỉnh pH: 95-98% (trọng lượng/trọng lượng)

⁽³⁾ Hiệu lực của arbekacin sulfat là 716µg/mg. 21g arbekacin sulfat tương ứng với 15g arbekacin bazo.

Cho ba nam tình nguyện viên xông tất cả bốn dược phẩm bằng máy khí dung màng rung điện tử eFlow[®] (PARI Pharma GmbH) trong thử nghiệm mù. Tất cả các tình nguyện viên này đều bị ho ngay lập tức khi xông dược phẩm D. Các dược phẩm A, B, và C được dung nạp tốt hơn nhiều so với dược phẩm D. Các tình nguyện viên không báo cáo có tác dụng phụ bất kỳ hoặc chỉ nêu rằng có cơn ho yếu và có thể chịu được đối với ba dược phẩm này.

Các tình nguyện viên này tham gia vào thử nghiệm được nêu ở ví dụ 1 và đã báo cáo rằng các dược phẩm A, B, và C có thể dung nạp được tốt hơn dược phẩm nêu ở ví dụ 1, trong đó dược phẩm này chỉ chứa 100mg/ml arbekacin. Khả năng dung nạp tốt hơn khi xông các dược phẩm A, B và C so với dược phẩm D là có liên quan đến tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin cao hơn.

Ví dụ 6

Tác dụng điều trị bệnh viêm phổi thử nghiệm do *Pseudomonas aeruginosa* nhờ xông arbekacin ở chuột giảm bạch cầu trung tính

Tác dụng điều trị bệnh viêm phổi thử nghiệm do *P. aeruginosa* nhờ xông arbekacin ở chuột giảm bạch cầu trung tính được so với tác dụng điều trị nhờ amikacin và tobramycin.

Hòa tan xyclophosphamit (Sigma-Aldrich Co.) trong nước muối sinh lý. Chuột đực Crlj:CD1(ICR) bốn đến năm tuần tuổi được làm ức chế miễn dịch bằng cách tiêm trong màng bụng dung dịch xyclophosphamit 150 và 100 mg/kg lần lượt 4 ngày và 1 ngày trước khi gây nhiễm. Sau đó, bệnh nhiễm trùng phổi được gây ra bằng cách làm truyền nhiễm vào trong mũi *P. aeruginosa* kháng amikacin và tobramycin có *aac(6')-Iae* mã hóa enzym cải biến aminoglycosit. Cho mỗi con chuột dùng các chất kháng sinh này được hòa tan trong nước muối bằng cách sử dụng máy khí dung màng rung điện tử (eFlow[®], PARI Pharma GmbH, tốc độ dòng phun: khoảng 0,5ml/phút) hai giờ sau khi gây nhiễm, và các tế bào sống sót/phổi được đếm 20 giờ sau khi gây nhiễm. Đối với các liều arbekacin, ba mức được thành lập là 3, 10 và 30mg/ml, và các liều amikacin và

tobramyxin tương ứng ở ba mức là 10, 30, và 100mg/ml. Thời gian hít là năm phút. Trong khi đó, nước muối sinh lý được dùng cho nhóm đối chứng không điều trị. Kết quả được biểu thị trên Bảng 11.

Kết quả chỉ ra rằng arbekaxin, amikaxin, và tobramycin làm tăng đáng kể số tế bào sống sót ở phổi ở tất cả các mức liều so với nhóm đối chứng không điều trị. Hơn nữa, tác dụng điều trị của arbekaxin tốt hơn đáng kể so với tác dụng điều trị của amikaxin và tobramycin ở mức liều tương tự (10 hoặc 30mg/ml).

Nồng độ arbekaxin được sử dụng trong ví dụ này là không theo sáng chế.

Bảng 11. Tác dụng điều trị của các chất kháng sinh khác nhau ở mô hình bệnh nhiễm đường hô hấp của chuột ⁽¹⁾ do chủng *P. aeruginosa* kháng amikaxin và tobramycin gây ra ⁽²⁾

Nhóm thử nghiệm	Nồng độ hoạt chất (mg/ml)	Số tế bào sống sót trong phổi ($\log_{10}$ CFU/phổi) ⁽³⁾	Kết quả thử nghiệm (so với nhóm đối chứng không điều trị) ⁽⁴⁾	Kết quả thử nghiệm (so với amikaxin ⁽⁴⁾)	Kết quả thử nghiệm (so với tobramycin ⁽⁴⁾)
Nhóm đối chứng không điều trị	-	6.90±0,41	không có	không có	không có
Arbekaxin	3	4,07±2,18	P≤0,01	không có	không có
	10	2,20±0,99	P≤0,001	P≤0,01	P≤0,01
	30	1,98±0,83	P≤0,001	P≤0,01	P=0,10
Amikaxin	10	5,65±1,55	P≤0,01	không có	không có
	30	4,46±1,68	P≤0,001	không có	không có
	100	2,65±1,74	P≤0,001	không có	không có
Tobramycin	10	5,74±1,57	P<0,05	không có	không có
	30	3,48±1,85	P≤0,001	không có	không có
	100	3,53±1,88	P≤0,001	không có	không có

⁽¹⁾ Mô hình chuột: chuột đực Crlj:CD1(ICR), 10 con chuột/nhóm

⁽²⁾ Chủng được dùng: *P. aeruginosa* MSC17707 (có *aac(6')*-*Iae* mã hóa enzym cải biến aminoglycosit và kháng amikacin và tobramycin)

⁽³⁾ trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn

⁽⁴⁾ Phương pháp Steel

Ví dụ 7

Điều chế dung dịch arbekacin hydroclorua 150, 125, và 100mg/ml từ bazo arbekacin

Dược phẩm arbekacin hydroclorua nồng độ 150mg/ml được điều chế như nêu ở ví dụ 4, nhưng nước cất được dùng thay cho dung dịch natri clorua 0,5% (trọng lượng/trọng lượng). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7,15 bằng dung dịch HCl 32% (trọng lượng/trọng lượng). Mặc dù dược phẩm theo ví dụ 4 được dung nạp tốt nhưng lượng NaCl còn sót có phần làm giảm nồng độ osmol của dược phẩm này, do đó làm cải thiện thêm độ dung nạp của nó. Nồng độ osmol đo được ở dược phẩm cuối cùng là 1091mOsmol/kg. Tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin là khoảng 3,5:1.

Sau đó, thực hiện 2 lần pha loãng dược phẩm này bằng nước cất. Kết quả thu được một dung dịch có nồng độ arbekacin là 125mg/ml và nồng độ osmol là 882mOsmol/kg và dung dịch có nồng độ arbekacin là 100mg/ml và nồng độ osmol là 680mOsmol/kg. Tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin trong các dược phẩm này cũng là khoảng 3,5:1.

Ví dụ 8

Dược phẩm arbekacin hydroclorua để xông

Để cải thiện khả năng phân tán và làm trơn của bề mặt, các dược phẩm muối arbekacin hydroclorua có thể còn chứa chất hoạt động bề mặt có bản chất ion hoặc không ion. Các dược phẩm chứa các tá dược làm giảm sức căng bề mặt khác nhau được biểu thị trong bảng dưới đây.

Bảng 12. Dược phẩm arbekacin hydroclorua chứa nước để xông

Dược phẩm	1	2	3
Arbekacin bazo	12 g	12 g	12 g

Na-EDTA	0,02 g	0,02 g	0,02 g
Polysorbat 80	0,05 g	-	-
Lexithin	-	0,02 g	-
Vitamin E TPGS	-	-	0,03 g
NaCl	0,20 g	0,20 g	0,20 g
HCl	bổ sung đủ để có độ pH bằng 5,0	bổ sung đủ để có độ pH bằng 5,0	bổ sung đủ để có độ pH bằng 5,0
Nước tinh khiết	bổ sung vừa đủ 100 ml	bổ sung vừa đủ 100 ml	bổ sung vừa đủ 100 ml

Ví dụ 9

Dung dịch arbekacin hydroclorua 150mg/ml có độ pH bằng 3

Hòa tan 15,0g arbekacin bazơ và 0,25g NaCl trong khoảng 70g nước tinh khiết. Điều chỉnh độ pH đến khoảng bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric (32% trọng lượng/trọng lượng) và dung dịch natri hydroxit 1N. Sau khi điều chỉnh độ pH, bổ sung nước vào để đạt vừa đủ 100ml và dược phẩm được mô tả tính chất lý hóa. Độ pH của dược phẩm thu được là 3,1. Dược phẩm có nồng độ osmol là 1288mOsmol/kg, sức căng bề mặt là 73,62mN/m và độ nhớt là 1,81mPa.s. Dược phẩm là dung dịch trong, không có các hạt.

Ví dụ 10

Xác định nồng độ osmol

Để so sánh nồng độ osmol giữa muối hydroclorua và muối sulfat của arbekacin, các dung dịch nước arbekacin hydroclorua và arbekacin sulfat được điều chế bằng bazơ tự do arbekacin nồng độ 150mg/ml. Sử dụng nước cất để hòa tan bazơ tự do arbekacin trong thử nghiệm A, và sử dụng dung dịch natri clorua 0,25% (trọng lượng/trọng lượng) trong thử nghiệm B. Các dung dịch được điều chế được chia thành các phần phân ước khác nhau được điều chỉnh độ pH bằng dung dịch axit clohydric hoặc dung dịch axit sulfuric (lần lượt thu được dung dịch arbekacin hydroclorua và dung dịch arbekacin sulfat) để thu được các dung dịch có độ pH khoảng 8,0, 7,0, 6,5, và 5,7. Đo nồng độ osmol của các dung dịch này. Ngoài ra, đo nồng độ osmol của hỗn hợp gồm các dung dịch arbekacin

hydroclorua và arbekacin sulfat này (tỷ lệ 9:1; các dung dịch có độ pH giống nhau được trộn lẫn) để đánh giá thay đổi nồng độ osmol bằng cách bổ sung dung dịch arbekacin sulfat vào dung dịch arbekacin hydroclorua.

Bảng 13. Nồng độ osmol và độ pH của các dung dịch arbekacin khi sử dụng nước cất để hòa tan bazơ tự do arbekacin (thử nghiệm A)

Tỷ lệ giữa dung dịch arbekacin hydroclorua và dung dịch arbekacin sulfat					
100 : 0		90 : 10		0 : 100	
Nồng độ osmol	pH	Nồng độ osmol	pH	Nồng độ osmol	pH
918	7,95	862	8,04	359	8,09
1009	7,05	944	7,16	304	7,20
1073	6,51	986	6,49	281	6,67
1263	5,72	1160	5,72	280	5,86

Bảng 14. Nồng độ osmol và độ pH của các dung dịch arbekacin khi sử dụng dung dịch nước natri clorua 0,25% (trọng lượng/trọng lượng) để hòa tan bazơ tự do arbekacin (thử nghiệm B)

Tỷ lệ giữa dung dịch arbekacin hydroclorua và dung dịch arbekacin sulfat					
100 : 0		90 : 10		0 : 100	
Nồng độ osmol	pH	Nồng độ osmol	pH	Nồng độ osmol	pH
977	8,08	928	8,09	438	8,07
1101	7,16	1028	7,17	375	7,26
1150	6,47	1066	6,49	356	6,60
1171	5,75	1091	5,75	374	5,78

Ví dụ 11

Dược phẩm arbekacin 100mg/ml

Các dược phẩm arbekacin 100mg/ml được bào chế bằng cách sử dụng hỗn hợp dung dịch axit clohydric (HCl) và dung dịch axit sulphuric (H₂SO₄) để điều chỉnh độ pH như được biểu thị trên bảng 15. Dược phẩm B còn chứa 0,25%

NaCl. Các hệ phẩm này được đặc trưng bằng nồng độ osmol, độ pH và hình thức của chúng.

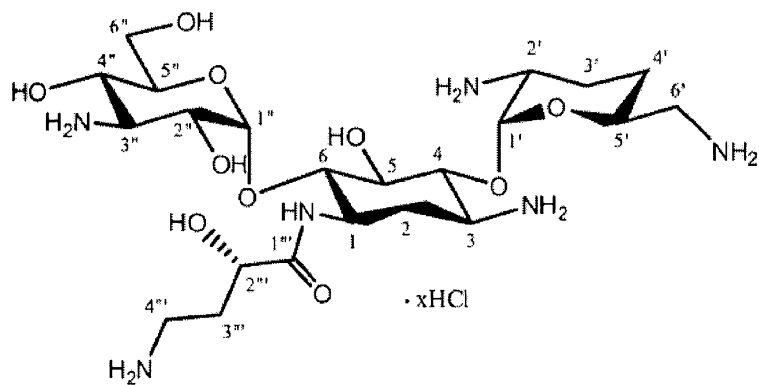
Bảng 15. Các dược phẩm arbekacin 100 mg/ml

	Dược phẩm A	Dược phẩm B
Tỷ lệ Cl:ABK	0,85	1,09
Arbekacin bazơ	10 g	10 g
NaCl	—	0,25
HCl (32% trọng lượng/trọng lượng)	1,76	1,76
H ₂ SO ₄ (95-98% trọng lượng/trọng lượng)	3,94	3,94
NaOH 1N	Bổ sung vừa đủ	Bổ sung vừa đủ
Nước tinh khiết	Vừa đủ 100 ml	Vừa đủ 100 ml
pH (sau khi điều chỉnh)	5,29	5,29
Nồng độ osmol [mOsmol/kg]	336	411
Hình thức	Dung dịch trong, không có các hạt	Dung dịch trong, không có các hạt

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm lỏng hệ nước chứa arbekacin và ion clorua, trong đó nồng độ arbekacin, tính dưới dạng bazơ tự do, ít nhất là 100mg/ml và tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin ít nhất là 0,9:1.
2. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm 1, trong đó lượng mol ion sulfat trong dược phẩm này không lớn hơn 200% mol của lượng mol arbekacin.
3. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin ít nhất là 3:1.
4. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm 3, trong đó tỷ lệ giữa lượng mol ion clorua và lượng mol arbekacin ít nhất là 5:1.
5. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này hầu như không có ion sulfat.
6. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này có nồng độ osmol ít nhất là 350 mOsmol/kg.
7. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này có nồng độ osmol nằm trong khoảng từ 550 đến 1500 mOsmol/kg.
8. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 7.
9. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7.
10. Dược phẩm lỏng hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó arbekacin được hòa tan ở mức phân tử hoặc được hòa tan thành dạng keo.

11. Hợp chất arbekacin hydroclorua có công thức sau:



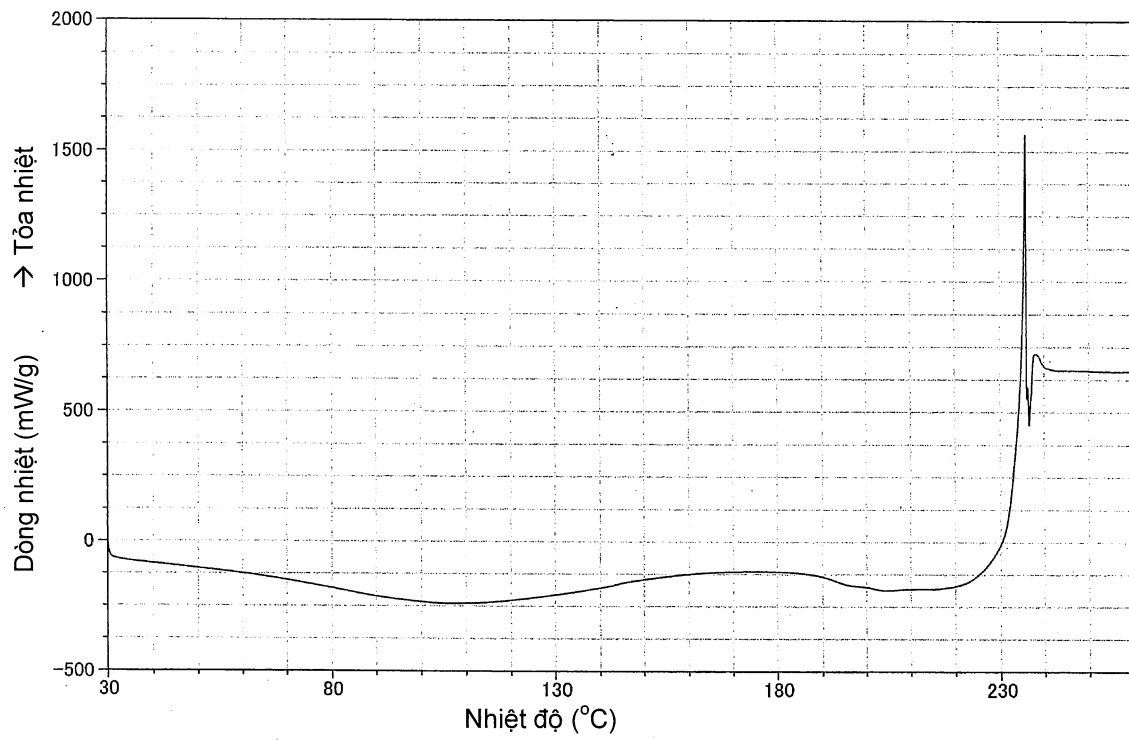


Fig. 1.

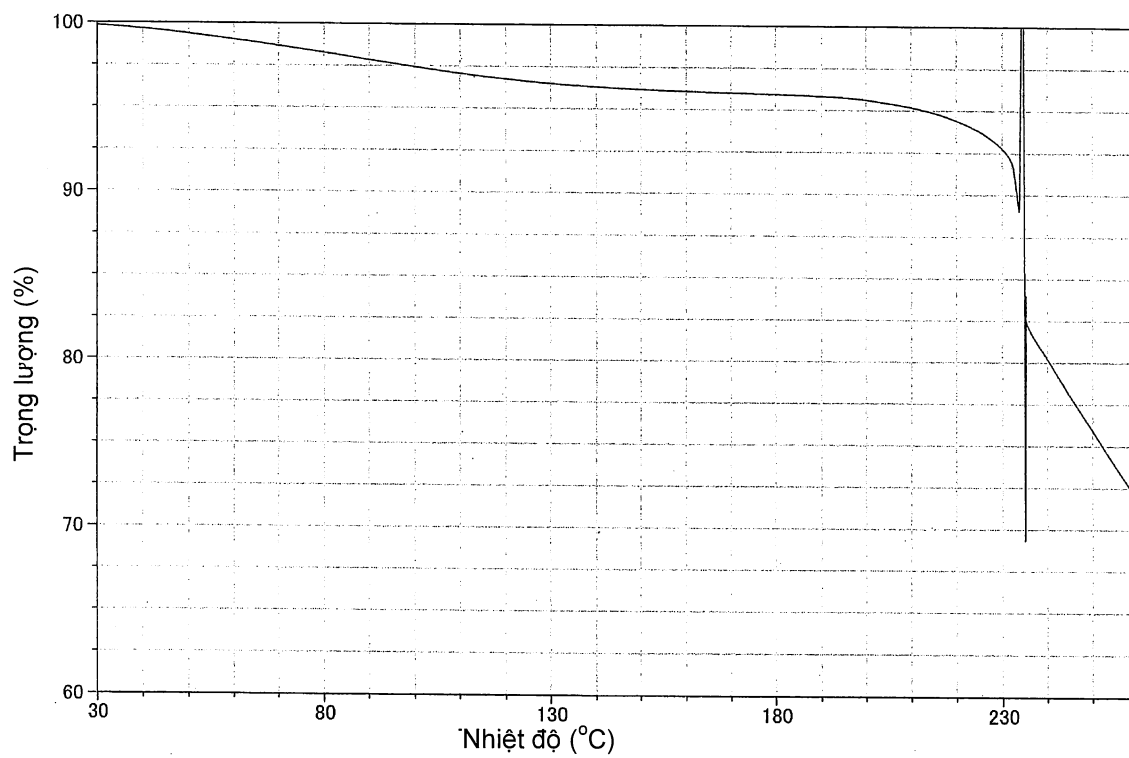


Fig. 2.