



(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



1-0027329

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/501; (13) B
A61K 31/513

-
- (21) 1-2015-02805 (22) 30/01/2014
(86) PCT/US2014/013953 30/01/2014 (87) WO 2014/120981 07/08/2014
(30) 61/759,320 31/01/2013 US; 61/772,292 04/03/2013 US; 61/828,899 30/05/2013 US;
61/870,729 27/08/2013 US; 61/897,793 30/10/2013 US; 61/907,332 21/11/2013 US
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/12/2015 333A
(73) GILEAD PHARMASSET LLC (US)
c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United
States of America
(72) CHAL, Ben (US); MOGALIAN, Erik (US); PAKDAMAN, Rowchanak (US);
OLIYAI, Reza (US); STEFANIDIS, Dimitrios (US); ZIA, Vahid (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP LIỀU CỐ ĐỊNH CHỨA HAI HỢP CHẤT KHÁNG
VIRUT

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của ledipasvir về cơ bản có
dạng vô định hình và lượng hữu hiệu của sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp liều cố định chứa hai hợp chất kháng virus. Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa lượng hữu hiệu của ledipasvir về cơ bản có dạng vô định hình và lượng hữu hiệu của sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm gan C được công nhận là một bệnh gan mạn tính do virus gây ra, được đặc trưng bởi bệnh gan. Mặc dù các loại thuốc hướng đích vào gan đang được sử dụng rộng rãi và đã cho thấy hiệu quả, nhưng độc tính và các tác dụng phụ khác đã hạn chế tính hữu ích của chúng. Các chất ức chế virus viêm gan C (HCV) rất hữu ích để hạn chế sự hình thành và tiến triển của sự lây nhiễm do HCV cũng như trong các xét nghiệm chẩn đoán HCV.

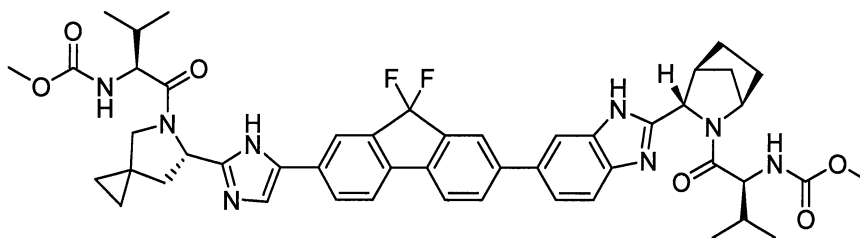
Ledipasvir là chất ức chế chọn lọc của protein 5A không cấu trúc (NS5A), đã được mô tả trước đó (ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2010/132601). Tên hóa học của ledipasvir là methyl este của axit (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methylbutyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic.

Sofosbuvir (SOF) là chất ức chế chọn lọc của protein 5B không cấu trúc (NS5B) (ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2010/132601 và patent Mỹ số 7,964,580). Tên hóa học của sofosbuvir là (S)-isopropyl 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino) propanoat.

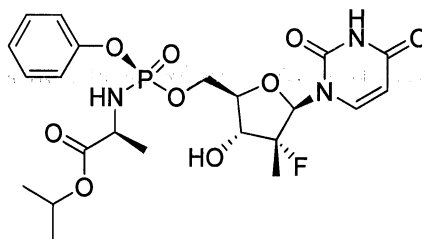
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa ledipasvir về cơ bản có dạng vô định hình và sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể.

Ledipasvir có tên hóa học là metyl este của axit (1-{3-[6-(9,9-diflo-7-{2-[5-(2-metoxycacbonylamino-3-metyl-butyl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl]-9H-floren-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic, và có công thức hóa học như sau:



Sofosbuvir (SOF) có tên hóa học là (S)-isopropyl 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoat và có công thức hóa học như sau:



Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa: a) lượng hữu hiệu của ledipasvir, trong đó ledipasvir về cơ bản có dạng vô định hình; và b) lượng hữu hiệu của sofosbuvir trong đó sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể.

Các phương án khác của bản mô tả đề cập đến dược phẩm ở dạng liều và viên nén. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm kết hợp để sử dụng trong điều trị bệnh viêm gan C.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là mẫu XRPD của dạng bào chế phân tán rắn của ledipasvir bao gồm copovidon có tỷ lệ thuốc:polyme bằng 1:1. Như được thể hiện bằng XRPD, hệ phân tán rắn này ở trạng thái vô định hình.

FIG. 2 là đường cong đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) được điều chỉnh về hệ phân tán rắn của ledipasvir bao gồm copovidon có tỷ lệ thuốc:polyme bằng 1:1. Nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của hệ phân tán rắn là khoảng 140°C.

FIG. 3 cho thấy đặc trưng trạng thái rắn của dạng bào chế phân tán rắn của ledipasvir bao gồm copovidon có tỷ lệ thuốc:polyme bằng 1:1 bằng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SS-NMR).

FIG. 4 là phổ Raman được biến đổi Fourier của hệ phân tán rắn của ledipasvir bao gồm copovidon có tỷ lệ thuốc:polyme bằng 1:1.

FIG. 5 thể hiện sự hòa tan của sofosbuvir trong sự kết hợp sofosbuvir (400 mg)/ledipasvir (90 mg) được mô tả trong ví dụ 7.

FIG. 6 thể hiện sự hòa tan của ledipasvir trong sự kết hợp sofosbuvir (400 mg)/ledipasvir (90 mg) được mô tả trong ví dụ 3.

Các hình vẽ từ FIG. 7A đến FIG.7D thể hiện các mức ARN của HCV trong thời gian 12 tuần điều trị và 24 tuần sau điều trị cho bệnh nhân chưa qua điều trị (FIG. 7A) hoặc bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị (FIG. 7B) mà được điều trị bằng sofosbuvir (SOF) và ribavirin (RBV) và bệnh nhân chưa qua điều trị (FIG. 7C) hoặc bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị (FIG. 7D) mà được điều trị bằng sofosbuvir (SOF), ledipasvir và ribavirin (RBV). Dữ liệu và phương pháp thử nghiệm này còn được mô tả trong ví dụ 5.

Các hình vẽ từ FIG. 8A đến FIG.8B là các biểu đồ cho thấy rằng tất cả ba dạng bào chế đều có hiệu suất hòa tan tương đương, tương tự với các đối chứng một chất. Điều này được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ 7.

FIG. 9 thể hiện profin độ tan - độ pH của ledipasvir ở nhiệt độ trong phòng (RT). Đường này là đường hồi quy bình phương nhỏ nhất phi tuyến tính sử dụng phương trình $S_T = S_0 [(1+10^{(pKa1-pH)})+10^{(pKa1+pKa2-2\cdot pH)}]$ với độ tan nội tại (S_0) bằng 0,04 $\mu\text{g/mL}$ và trị số $pKa1$ và $pKa2$ của bazơ yếu bằng 5,0 và 4,0, một cách tương ứng. Điều này được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ 8.

FIG. 10 thể hiện thiết kế nghiên cứu cho bệnh nhân chưa qua điều trị (không bị bệnh xơ gan) và bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị (50% bị bệnh xơ gan) đối với bệnh nhân được điều trị bằng sự kết hợp liều cố định của sofosbuvir (SOF) và ledipasvir, có và không có ribavirin (RBV) trong thời gian 8 và 12 tuần. Dữ liệu và phương pháp thử nghiệm này được mô tả trong ví dụ 9.

FIG. 11 thể hiện các kết quả cho bệnh nhân chưa qua điều trị (không bị bệnh xơ gan) và bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị (50% bị bệnh xơ gan) đối với bệnh nhân được điều trị bằng sự kết hợp liều cố định của sofosbuvir (SOF) và ledipasvir, có

và không có ribavirin (RBV) trong thời gian 8 và 12 tuần. Dữ liệu và phương pháp thử nghiệm này được mô tả chi tiết trong ví dụ 9.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Các định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả, các từ và cụm từ sau đây thường được dự định có nghĩa được đưa ra dưới đây, ngoại trừ ngữ cảnh mà trong đó chúng được sử dụng theo cách khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong ngữ cảnh của các phép đo định lượng dùng để chỉ lượng chỉ thị $\pm 10\%$, hoặc nói cách khác là $\pm 5\%$, hoặc $\pm 1\%$. Ví dụ, với khoảng biến thiên $\pm 10\%$, “khoảng 2:8” có thể có nghĩa là 1,8-2,2; 7,2-8,8.

Thuật ngữ “vô định hình” dùng để chỉ trạng thái trong đó vật liệu không có trật tự xa ở mức phân tử và, tùy thuộc vào nhiệt độ, có thể biểu hiện các tính chất vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng. Thông thường, vật liệu như vậy không tạo ra các mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt và, trong khi biểu hiện các tính chất của một chất rắn, vật liệu này được mô tả chính thức hơn là một chất lỏng. Sau khi gia nhiệt, xảy ra sự thay đổi từ tính chất rắn sang tính chất lỏng mà được đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái, thường là trật tự thứ hai (sự chuyển hóa thủy tinh).

Thuật ngữ “tinh thể” dùng để chỉ pha rắn trong đó vật liệu có cấu trúc nội tại theo một trật tự xác định ở mức phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt có các đỉnh xác định. Vật liệu này khi được gia nhiệt đầy đủ cũng sẽ thể hiện các tính chất của một chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ chất rắn thành chất lỏng được đặc trưng bởi sự chuyển pha, thường là trật tự thứ nhất (nhiệt độ nóng chảy).

Thuật ngữ “về cơ bản có dạng vô định hình” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hợp chất có trong chế phẩm với lượng lớn hơn 70%; hoặc lớn hơn 75%; hoặc lớn hơn 80%; hoặc lớn hơn 85%; hoặc lớn hơn 90%; hoặc lớn hơn 95%, hoặc lớn hơn 99% là ở dạng vô định hình. “Về cơ bản có dạng vô định hình” cũng có thể dùng để chỉ vật liệu mà có độ kết tinh không quá khoảng 20%, hoặc độ kết tinh không quá khoảng 10%, hoặc độ kết tinh không quá khoảng 5%, hoặc độ kết tinh không quá khoảng 2%.

Thuật ngữ “về cơ bản có dạng tinh thể” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hợp chất có trong chế phẩm với lượng lớn hơn 70%; hoặc lớn hơn 75%; hoặc lớn hơn 80%;

hoặc lớn hơn 85%; hoặc lớn hơn 90%; hoặc lớn hơn 95%, hoặc lớn hơn 99% là ở dạng tinh thể. “Về cơ bản có dạng tinh thể” cũng có thể dùng để chỉ vật liệu mà có không quá khoảng 20%, hoặc không quá khoảng 10%, hoặc không quá khoảng 5%, hoặc không quá khoảng 2% là ở dạng vô định hình.

Thuật ngữ “polyme” dùng để chỉ hợp chất hóa học hoặc hỗn hợp các hợp chất gồm bước lặp lại các đơn vị cấu trúc được tạo ra thông qua quy trình polyme hóa. Các polyme thích hợp hữu ích trong sáng chế được mô tả trong toàn bộ bản mô tả.

Thuật ngữ “mạng nền polyme” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ kết cấu bao gồm một hoặc nhiều polyme, trong đó chất có hoạt tính được phân tán hoặc chứa trong mạng nền này.

Thuật ngữ “hệ phân tán rắn” dùng để chỉ sự phân tán của một hoặc nhiều chất có hoạt tính trong mạng nền polyme ở trạng thái rắn được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp sấy phun, nóng chảy (nung chảy) dung môi, hoặc dung môi - nóng chảy.

Thuật ngữ “hệ phân tán rắn vô định hình” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ phân tán rắn ổn định có chứa chất có hoạt tính vô định hình và polyme. “Chất có hoạt tính vô định hình,” được hiểu là hệ phân tán rắn vô định hình chứa chất có hoạt tính ở trạng thái rắn về cơ bản có dạng vô định hình. Theo một số khía cạnh, như được thể hiện bằng XRPD trong FIG. 1, hệ phân tán rắn ở trạng thái vô định hình, và nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của hệ phân tán rắn là khoảng 140°C (xem FIG. 2).

Thuật ngữ “được dụng” dùng để chỉ vật liệu không có các đặc tính khiến người hành nghề y tế thận trọng một cách hợp lý để tránh sử dụng vật liệu này cho bệnh nhân, có cân nhắc đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị và đường dùng tương ứng. Ví dụ, nói chung các vật liệu này cần được vô trùng, ví dụ, đối với dạng thuốc tiêm.

Thuật ngữ “polyme được dụng” dùng để chỉ polyme không có các đặc tính khiến người hành nghề y tế thận trọng một cách hợp lý để tránh sử dụng vật liệu này cho bệnh nhân, có cân nhắc đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị và đường dùng tương ứng.

Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ chất gây trượt, chất pha loãng, chất phù trợ, tá dược, hoặc chất dẫn thuốc v.v.. với hợp chất được sử dụng, mà không giới hạn. Các ví dụ về các chất mang được mô tả ở đây và cả trong ấn phẩm “Remington's Pharmaceutical Sciences” của E.W. Martin.

Thuật ngữ “chất pha loãng” dùng để chỉ hợp chất hóa học được sử dụng để pha loãng hợp chất đang nói đến trước khi phân phối. Chất pha loãng cũng có thể phù hợp để làm ổn định hợp chất. Ví dụ không giới hạn về các chất pha loãng bao gồm tinh bột, sacarit, disacarit, sucroza, lactoza, polysacarit, xenluloza, xenluloza ete, hydroxypropyl xenluloza, rượu đường, xylitol, sorbitol, maltitol, xenluloza vi tinh thể, canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, dicanxi phosphat, xenluloza, đường nén được, canxi phosphat dehydrat dibazơ, manitol, xenluloza vi tinh thể, và canxi phosphat tribazơ.

Thuật ngữ “chất kết dính” được sử dụng ở đây dùng để chỉ màng được dụng bất kỳ có thể được sử dụng để liên kết các thành phần có hoạt tính và thành phần trợ với nhau trong chất mang cùng để giữ các phần cố kết và rời rạc. Ví dụ không giới hạn về các chất kết dính bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, povidon, copovidon, và etyl xenluloza.

Thuật ngữ “chất gây rã” dùng để chỉ chất mà nhờ vào việc bổ sung chế phẩm rắn, sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho sự phá vỡ hoặc phân hủy của nó sau khi sử dụng và cho phép giải phóng hoạt chất hiệu quả nhất có thể để làm cho nó có thể hòa tan nhanh chóng. Ví dụ không giới hạn về các chất gây rã gồm tinh bột ngô, tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, crospovidon, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô được cải biến, tinh bột natri carboxymetyl, povidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và axit alginic.

Thuật ngữ “chất làm trơn” dùng để chỉ tá dược được bổ sung vào hỗn hợp pha trộn bột để ngăn chặn khối bột rắn chắc không bị dính vào thiết bị trong quy trình tạo viên nén hoặc bao nang. Nó hỗ trợ việc đẩy viên nén ra khỏi khuôn rập, và có thể cải thiện dòng chảy của bột. Ví dụ không giới hạn về các chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic, silic oxit, chất béo, canxi stearat, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, hoặc bột talc; và chất hòa tan như axit béo bao gồm axit lauric, axit oleic, và axit béo C₈/C₁₀.

Thuật ngữ “chất bao màng” dùng để chỉ màng mỏng, đồng đều trên bề mặt của cơ chất (ví dụ, viên nén). Chất bao màng đặc biệt hữu ích để bảo vệ hoạt chất khỏi quá trình thoái hóa quang phân. Ví dụ không giới hạn về các chất bao màng bao gồm chất bao màng dựa trên rượu polyvinyl, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol 4000 và xenluloza axetat phtalat.

Thuật ngữ “chất gây trượt” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các chất được sử dụng trong các dạng bào chế viên nén và viên nang để cải thiện đặc tính chảy trong khi nén viên nén và để tạo ra tác dụng chống đóng bánh. Ví dụ không giới hạn về các chất gây trượt bao gồm silic dioxit dạng keo, bột talc, silic oxit khói, tinh bột, dẫn xuất của tinh bột, và bentonit.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” dùng để chỉ lượng đủ để điều trị hiệu quả, như được định nghĩa dưới đây, khi được sử dụng cho động vật có vú cần điều trị. Lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị sẽ thay đổi phụ thuộc vào bệnh nhân được điều trị, cân nặng và độ tuổi của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý, cách thức sử dụng và các yếu tố tương tự, mà có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “đang điều trị,” trong phạm vi nó liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm việc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xuất hiện, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, loại bỏ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, và/hoặc làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Thuật ngữ “đáp ứng virus bền vững” dùng để chỉ sự không có ARN có thể phát hiện được (hoặc trong đó ARN ở dưới giới hạn phát hiện) của virus (tức là HCV) trong mẫu vật phẩm của bệnh nhân (tức là mẫu máu) trong một khoảng thời gian cụ thể sau khi ngừng sử dụng phương pháp điều trị. Ví dụ, SVR ở thời điểm 4 tuần cho thấy rằng ARN không được phát hiện hoặc ở dưới giới hạn phát hiện ở bệnh nhân vào 4 tuần sau khi ngừng điều trị HCV.

Thuật ngữ “% trọng lượng” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ trọng lượng của thành phần dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chứa thành phần này. Ví dụ, nếu thành phần A có trong chế phẩm với lượng là 50% trọng lượng trong 100 mg chế phẩm, thì thành phần A có trong chế phẩm với lượng là 50 mg.

2. Dược phẩm

Dược phẩm bao gồm sự kết hợp lượng hữu hiệu của ledipasvir, trong đó ledipasvir về cơ bản có dạng vô định hình, và lượng hữu hiệu của sofosbuvir, trong đó sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể.

Chế phẩm kết hợp như vậy, các ví dụ thử nghiệm đã chứng minh, thể hiện các đặc tính bất ngờ. Cả sofosbuvir và ledipasvir trước đây đều đã được chứng minh đóng

vai trò làm chất chống HCV hiệu quả. Tuy nhiên, ledipasvir khi được sử dụng một mình trong dạng bào chế thông thường, thể hiện ảnh hưởng tiêu cực đối với thực phẩm được chứng minh bằng việc giảm khoảng 2 lần phơi nhiễm khi dùng cùng với một bữa ăn giàu chất béo so với liều lượng ở trạng thái nhịn ăn (ví dụ, xem bảng 10 và 11, ví dụ 3). Khi ledipasvir được sử dụng trong dạng bào chế phân tán rắn và kết hợp với sofosbuvir, không có ảnh hưởng tiêu cực nào xảy ra trên thực phẩm (bảng 12, ví dụ 3).

Trong chế phẩm kết hợp, ledipasvir có mặt ở dạng về cơ bản là vô định hình. So với các chất kết tinh, chất vô định hình được cho là không ổn định và có profin độ tan và độ phơi nhiễm phi tuyến tính. Tuy nhiên, dữ liệu được thể hiện ở đây cho thấy rằng ledipasvir trong chế phẩm kết hợp là ổn định trong các điều kiện khác nhau, cả ngắn hạn và dài hạn, và vẫn giữ được profin độ tan và độ phơi nhiễm cao và nhất quán (ví dụ 6).

Ngoài ra, theo sự hiểu biết thông thường, không nên bào chế đồng thời một chất vô định hình với một chất kết tinh, do các tinh thể này có thể đóng vai trò làm các hạt để tạo ra sự kết tinh của chất vô định hình, dẫn đến sự không ổn định của chất vô định hình. Tuy nhiên, dữ liệu hiện tại cho thấy, cho dù được tạo hạt đồng thời hoặc phối trộn đồng thời với sofosbuvir trong cùng một lớp hoặc được tích hợp thành các lớp riêng biệt, ledipasvir vẫn ổn định và không tạo thành các tinh thể trong chế phẩm (ví dụ 6).

Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, trong các dạng bào chế viên nén của chế phẩm kết hợp trong đó sofosbuvir và ledipasvir được tạo hạt đồng thời hoặc được phối trộn đồng thời, thì không xảy ra tương tác thuốc-thuốc (ví dụ 7).

A. Ledipasvir

Ledipasvir trước đây đã được mô tả (ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2010/132601) và có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo một phương án, dược phẩm chứa ledipasvir được bào chế dưới dạng hệ phân tán rắn được phân tán trong mạng nền polyme được tạo ra bằng polyme được dụng. Nguyên liệu của hệ phân tán rắn có thể là các dạng khác nhau của ledipasvir bao gồm dạng tinh thể, dạng vô định hình, muối của chúng, solvat của nó và bazơ tự do. Ví dụ, dạng axeton solvat, muối D-tartrat, bazơ tự do tinh thể khan, bazơ tự do vô định hình, solvat hoặc desolvat của ledipasvir có thể được sử dụng. Dạng solvat của ledipasvir gồm, ví dụ, các solvat được mô tả trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số

2013/0324740 (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) như, ví dụ, monoaxeton solvat, diaxeton solvat, etyl axeton solvat, isopropyl axetat solvat, metyl axetat solvat, etyl format solvat, axetonitril solvat, tetrahydrofuran solvat, metyl etyl keton solvat, tetrahydrofuran solvat, metyl etyl keton solvat, và metyl tert-butyl ete solvat. Nguyên liệu cụ thể được coi là hữu ích là monoaxeton solvat, diaxeton solvat, bazơ tự do tinh thể khan, muối D-tartrat, bazơ tự do tinh thể khan, và bazơ tự do vô định hình. Các dạng này được mô tả trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0324496.

Sau khi phân tán bằng polyme, hệ phân tán rắn ở dạng vô định hình. Các hình vẽ từ FIG.1 đến FIG.4 mô tả hệ phân tán rắn vô định hình chứa ledipasvir. Như được thể hiện bởi XRPD trong FIG.1, hệ phân tán rắn ở trạng thái vô định hình, và nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của hệ phân tán rắn là khoảng 140°C.

Các kỹ thuật khác nhau đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để điều chế hệ phân tán rắn gồm, nhưng không giới hạn ở kỹ thuật ép đùn nóng chảy, sấy phun, đông khô nhanh, và làm bay hơi dung dịch.

Kỹ thuật ép đùn nóng chảy là quy trình rót hợp chất vào vật mang dẻo nhiệt. Hỗn hợp tạo thành được xử lý ở nhiệt độ và áp suất tăng cao mà phân tán hợp chất trong mạng nền ở mức phân tử để tạo ra dung dịch rắn. Vật liệu đã được ép đùn có thể còn được xử lý thành các dạng liều dùng khác nhau, bao gồm viên nang, viên nén và hệ thống dùng qua niêm mạc.

Đối với phương pháp làm bay hơi dung dịch, hệ phân tán rắn có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong dung môi lỏng thích hợp và tiếp đó đưa dung dịch trực tiếp vào vật liệu nóng chảy của polyme, tiếp đó dung dịch này được làm bay hơi cho đến khi còn lại màng trong, không có dung môi. Màng này được tiếp tục sấy khô đến trọng lượng không đổi.

Đối với kỹ thuật đông khô nhanh, hợp chất và chất mang có thể được hòa tan đồng thời trong dung môi chung, được làm lạnh và thăng hoa để thu được hệ phân tán phân tử được đông khô nhanh.

Đối với hệ phân tán rắn được sấy phun, hệ phân tán rắn có thể được tạo ra bằng cách a) trộn hợp chất và polyme trong dung môi để tạo ra dung dịch cấp; và b) sấy phun dung dịch cấp này để tạo ra hệ phân tán rắn.

Hệ phân tán rắn được sấy phun của ledipasvir tạo ra hiệu suất *in vivo* và *in vitro* và khả năng sản xuất/mở rộng quy mô được cải thiện so với các hướng tiếp cận khác,

như chế phẩm tạo hạt ướt và khô. Ledipasvir có thể được tạo ra dưới dạng bazơ tự do, muối D-tartrat, axeton solvat tinh thể, hoặc solvat khác như được mô tả ở đây.

Việc lựa chọn polyme dùng cho hệ phân tán rắn dựa trên độ ổn định và các đặc tính vật lý của ledipasvir trong dung dịch. Cả hai hệ phân tán rắn hypromeloza và copovidon đều thể hiện độ ổn định và các tính chất vật lý thích hợp. Do đó, theo một phương án, polyme được sử dụng trong hệ phân tán rắn được chọn từ hypromeloza và copovidon. Ngoài ra, chế phẩm phân tán dựa trên copovidon có tính sinh khả dụng cao hơn chế phẩm dựa trên hypromeloza tương đương ($F = 30\%$ và 22% , một cách tương ứng) khi được điều chế ở tỷ lệ API:polyme bằng 2:1. Tính sinh khả dụng của chế phẩm dựa trên copovidon còn được tăng cường bằng cách tăng phần cát polyme đến tỷ lệ 1:1, làm cho tính sinh khả dụng của chế phẩm được điều trị trước bằng famotidin là 35% .

Theo một phương án, polyme được sử dụng trong hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir là ưa nước. Ví dụ không giới hạn về polyme ưa nước gồm polysacarit, polypeptit, các dẫn xuất của xenluloza như metyl xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, etyloxenluloza, hydroxypropyl metyloxenluloza axetat-succinat, hydroxypropyl metyloxenluloza phtalat, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylxenluloza, povidon, copovidon, hypromeloza, pyroxylin, polyetylen oxit, rượu polyvinyl, và copolyme của axit metacrylic.

Theo một phương án khác, polyme là dạng không ion. Polyme không ion thể hiện các lợi ích trong các thử nghiệm sàng lọc theo độ tan. Ví dụ không giới hạn về polyme không ion bao gồm hypromeloza, copovidon, povidon, metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, etyloxenluloza, pyroxylin, polyetylen oxit, rượu polyvinyl, polyetylen glycol, và polyvinyl caprolactam-polyvinyl axetat-polyetylen glycol.

Theo một phương án khác, polyme là dạng ion. Các ví dụ về polyme ion gồm hydroxypropyl metyloxenluloza axetat-succinat, hydroxypropyl metyloxenluloza phtalat, xenluloza axetat phtalat, và copolyme của axit metacrylic.

Theo một phương án khác, polyme được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza, copovidon, và povidon. Cả hai hệ phân tán rắn hypromeloza và copovidon đều thể hiện độ ổn định và các tính chất vật lý thích hợp. Hệ phân tán dựa trên copovidon làm tăng tính sinh khả dụng hơn so với dạng bào chế dựa trên hypromeloza tương đương ($F=30\%$ và 22% , một cách tương ứng) khi được sấy phun ở tỷ lệ ledipasvir:polyme là

2:1 (dữ liệu không được hiển thị). Do đó, theo một phương án cụ thể, polyme là copovidon.

Theo một phương án nhất định, tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và polyme nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và polyme nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:4, hoặc nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:3, hoặc từ 5:1 đến 1:2, hoặc nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:2, hoặc nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:1. Theo một phương án cụ thể, tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và polyme là khoảng 1:1. Theo một phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và polyme là khoảng 2:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và polyme là khoảng 5:1, 1:4, 1:3, hoặc 1:2. Trong một số trường hợp, việc làm tăng phần cất chứa polyme đến tỷ lệ 1:1 có thể, làm cho tính sinh khả dụng tăng cao. Ví dụ, tỷ lệ 1:1 giữa ledipasvir:copovidon làm cho tính sinh khả dụng tăng cao ($F = 35\%$) ở chó được điều trị trước bằng famotidin.

Hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir có thể có trong dược phẩm với lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng. Theo các phương án khác, dược phẩm bao gồm hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% trọng lượng, hoặc từ 5% đến 35% trọng lượng, hoặc từ 5% đến 30% trọng lượng, hoặc từ 10% đến 30% trọng lượng, hoặc từ 10% đến 25% trọng lượng, hoặc từ 15% đến 20% trọng lượng. Theo các phương án khác, dược phẩm bao gồm hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng khoảng 1% trọng lượng, khoảng 5% trọng lượng, khoảng 10% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng, khoảng 25% trọng lượng, khoảng 30% trọng lượng, khoảng 35% trọng lượng, hoặc khoảng 40% trọng lượng. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm bao gồm hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng khoảng 18% trọng lượng.

Ledipasvir có thể có trong dược phẩm với lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm chứa ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng. Theo các phương án khác, chế phẩm chứa ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 40% trọng lượng, hoặc từ 1% đến 30% trọng lượng, hoặc từ 1% đến 20% trọng lượng, hoặc từ 5% đến 15% trọng lượng, hoặc từ 7% đến 12% trọng lượng. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa ledipasvir với lượng khoảng 1% trọng lượng, khoảng 3% trọng lượng, khoảng 5% trọng lượng,

khoảng 7% trọng lượng, khoảng 11% trọng lượng, khoảng 13% trọng lượng, khoảng 15% trọng lượng, khoảng 17% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng, khoảng 23% trọng lượng, khoảng 25% trọng lượng, hoặc khoảng 28% trọng lượng, hoặc khoảng 30% trọng lượng. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm chứa ledipasvir với lượng khoảng 9% trọng lượng.

Như được lưu ý ở trên, sau khi ledipasvir được trộn với polyme, hỗn hợp tiếp đó có thể được hòa tan trong dung môi. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan sẽ lựa chọn một loại dung môi thích hợp dựa trên các đặc tính của thuốc và/hoặc polyme như độ tan, nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh, độ nhớt, và trọng lượng phân tử. Các dung môi chấp nhận được gồm nhưng không giới hạn ở nước, axeton, metyl axetat, etyl axetat, dung môi được clo hóa, etanol, diclometan và metanol. Theo một phương án, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, diclometan, và metanol. Theo một phương án khác, dung môi là etanol hoặc metanol. Theo một phương án cụ thể, dung môi là etanol.

Sau khi hòa tan hỗn hợp của hợp chất và polyme với dung môi, hỗn hợp này tiếp đó có thể được sấy phun. Quy trình sấy phun là một quy trình phổ biến trong đó nguyên liệu lỏng được phân tán thành các giọt nhỏ vào buồng sấy cùng với dòng khí xử lý được gia nhiệt để hỗ trợ việc loại bỏ dung môi và để tạo ra sản phẩm bột. Các thông số sấy phun thích hợp đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật, và nằm trong hiểu biết của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan để lựa chọn các thông số thích hợp cho quy trình sấy phun. Nồng độ nhiên liệu đích thường nằm trong khoảng từ 10 đến 50% với mức đích là khoảng 20% và độ nhớt nằm trong khoảng từ 15 đến 300 cP. Nhiệt độ đầu vào của thiết bị sấy phun thường nằm trong khoảng từ 50 đến 190°C, trong khi nhiệt độ đầu ra nằm trong khoảng từ 30 đến 90°C. Hai vòi phun khí động và vòi phun áp suất thủy lực có thể được sử dụng để sấy phun ledipasvir. Lượng khí trong hai vòi phun khí động có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10 kg/giờ, lượng khí trong vòi phun áp suất thủy lực có thể nằm trong khoảng từ 15 đến 300 kg/giờ, và lượng khí trong buồng sấy có thể nằm trong khoảng từ 25 đến 2500 kg/giờ. Vật liệu được sấy phun thường có cỡ hạt (D_{90}) dưới 80 μm . Trong một số trường hợp, có thể thực hiện thêm bước nghiền, nếu muốn để giảm thêm cỡ hạt. Các phần mô tả khác về phương pháp sấy phun và các kỹ thuật khác để tạo ra chế phẩm phân tán vô định hình được đề

xuất trong patent Mỹ số 6,763,607 và công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2006-0189633, toàn bộ các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Sấy phun ra khỏi etanol tạo ra hiệu suất cao (88, 90, 92, 95, 97, 98, 99%) trong một khoảng rộng của nhiệt độ sấy phun đầu ra (từ 30 đến 90°C) mà không có sự tích tụ vật liệu trên buồng sấy phun, và hiệu suất thu được từ quy trình sấy phun ra khỏi DCM là 60%, 78% và 44%. Ngoài ra, ledipasvir được chứng minh có độ ổn định hóa học tốt trong dung dịch cấp etanolic.

B. Sofosbuvir

Sofosbuvir trước đó được mô tả trong patent Mỹ số 7,964,580 và công bố đơn xin cấp patent Mỹ số: 2010/0016251, 2010/0298257, 2011/0251152 và 2012/0107278. Sofosbuvir được tạo ra về cơ bản có dạng tinh thể trong các dược phẩm được mô tả ở đây. Các ví dụ về việc điều chế các dạng tinh thể của sofosbuvir được bộc lộ trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số: 2010/0298257 và 2011/0251152, cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Dạng tinh thể, các dạng từ 1 đến 6, của sofosbuvir được mô tả trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số: 2010/0298257 và 2011/0251152, cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các dạng từ 1 đến 6 của sofosbuvir có trị số góc 2 θ của mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng sau đây được đo theo các phương pháp XRPD được bộc lộ ở đây:

- (1) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 7,5, 9,6 và 18,3 (Dạng 1);
- (2) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 5,0, 7,3 và 18,1 (Dạng 1);
- (3) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,9, 24,7 và 25,1 (Dạng 2);
- (4) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 19,7, 20,6 và 24,6 (Dạng 3);
- (5) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 5,0, 6,8 và 24,9 (Dạng 4);
- (6) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 5,2, 6,6 và 19,1 (Dạng 5); và
- (7) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,1, 20,1 và 20,8 (Dạng 6).

Dạng 6, như được bộc lộ trong các công bố đơn xin cấp patent nêu trên, có thể được đề cập đến là dạng 2, ví dụ, bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration). Dạng 1 và dạng 6 được đặc trưng bằng các trị số 2 θ của mẫu XRPD đặc trưng sau đây được đo bằng các phương pháp được bộc lộ trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số: 2010/0298257 và 2011/0251152:

- (1) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ}$) là khoảng: 5,0 và 7,3 (Dạng 1); và
- (2) góc phản xạ 2 θ ($^{\circ}$) là khoảng: 6,1 và 12,7 (Dạng 6).

Theo một phương án, sofosbuvir dạng tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng:

- (1) 7,5, 9,6 và 18,3; (Dạng 1A)
- (2) 5,0, 7,3 và 18,1; (Dạng 1B)
- (3) 6,9, 24,7 và 25,1; (Dạng 2)
- (4) 19,7, 20,6 và 24,6; (Dạng 3)
- (5) 5,0, 6,8 và 24,9; (Dạng 4)
- (6) 5,2, 6,6 và 19,1; (Dạng 5) hoặc
- (7) 6,1, 20,1 và 20,8; (Dạng 6).

Theo một phương án đã biết, sofosbuvir dạng tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng:

- (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 và 22,2 (Dạng 1);
- (2) 5,0, 7,3, 9,4 và 18,1 (Dạng 1);
- (3) 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7, 25,1 và 26,1 (Dạng 2);
- (4) 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 và 24,6 (Dạng 3);
- (5) 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 và 24,9 (Dạng 4);
- (6) 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 và 25,0 (Dạng 5); hoặc
- (7) 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 và 23,3 (Dạng 6).

Theo một phương án khác, sofosbuvir dạng tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 và 23,3. Theo một phương án khác, sofosbuvir dạng tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,1 và 12,7.

Sofosbuvir có thể có trong dược phẩm với lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm chứa sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 70% trọng lượng. Theo các phương án khác, chế phẩm chứa sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 65% trọng lượng, hoặc từ 20% đến 60% trọng lượng, hoặc từ 25% đến 55% trọng lượng, hoặc từ 30% đến 50% trọng lượng, hoặc từ 35% đến 45% trọng lượng. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa khoảng 10% trọng lượng, khoảng 15% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng, khoảng 25% trọng lượng, khoảng 30% trọng lượng, khoảng 35% trọng lượng, khoảng 45% trọng lượng, khoảng 50% trọng lượng, khoảng 55% trọng lượng, khoảng 60% trọng lượng, khoảng

65% trọng lượng, hoặc khoảng 70% trọng lượng, hoặc khoảng 75% trọng lượng. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm chứa sofosbuvir với lượng khoảng 40% trọng lượng.

C. Tá dược

Dược phẩm được đề xuất phù hợp với sáng chế thường được sử dụng qua đường miệng. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hệ phân tán rắn của ledipasvir như được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng gồm nhưng không giới hạn ở, chất pha loãng và chất độn rắn trơ, chất pha loãng, gồm dung dịch vô trùng trong nước và các dung môi hữu cơ khác nhau, chất làm tăng sự xuyên thấm, chất hòa tan, chất gây rã, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây trượt, chất phù trợ, và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm như vậy được điều chế theo cách đã biết trong lĩnh vực y học (ví dụ, xem Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); và Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Dược phẩm có thể được sử dụng theo liều đơn hoặc đa liều bằng cách sử dụng qua đường miệng. Có thể sử dụng dược phẩm dưới dạng viên nang, viên nén, hoặc dạng tương tự. Theo một phương án, ledipasvir ở dạng viên nén. Theo một phương án khác, viên nén là viên nén được nén. Trong khi sản xuất dược phẩm mà bao gồm chất rắn được mô tả ở đây, hoạt chất thường được pha loãng bằng tá dược và/hoặc được chứa đựng trong một vật mang mà vật mang này có thể có dạng viên nang, viên nén, gói, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược thích hợp làm chất pha loãng, nó có thể có dạng vật liệu rắn, nửa rắn hoặc lỏng (như đề cập ở trên), đóng vai trò làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất.

Dược phẩm có thể được bào chế để giải phóng nhanh hoặc giải phóng kéo dài. “Chế phẩm giải phóng kéo dài” là chế phẩm được chỉ định để giải phóng chậm chất trị liệu trong cơ thể trong thời gian kéo dài, trong khi “chế phẩm giải phóng nhanh” là chế phẩm được chỉ định để giải phóng nhanh chất trị liệu trong cơ thể trong một khoảng thời gian ngắn. Trong một số trường hợp, chế phẩm giải phóng nhanh có thể được bao phủ sao cho chất trị liệu chỉ được giải phóng ngay đạt được mục tiêu mong muốn trong cơ thể (ví dụ, dạ dày). Theo một phương án cụ thể, dược phẩm được bào chế để giải phóng ngay lập tức.

Dược phẩm còn có thể chứa các tá dược như chất pha loãng, chất kết dính, chất độn, chất gây trượt, chất gây rã, chất làm trơn, chất hòa tan, và hỗn hợp của chúng.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp được mô tả ở đây. Khi dược phẩm được bào chế thành viên nén, viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm kỹ thuật vi bao để làm chậm sự phân rã và sự hấp phụ trong ống dạ dày ruột và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng vật liệu trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat một mình hoặc với sáp ong.

Theo một phương án, dược phẩm chứa chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm dicanxi phosphat, xenluloza, đường nén được, canxi phosphat dehydrat dibazơ, lactoza, lactoza monohydrat, manitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, canxi phosphat tribazơ, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 45% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 40% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 35% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 25% trọng lượng, hoặc từ 10 đến 20% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể, lactoza monohydrat có trong dược phẩm với lượng khoảng 5% trọng lượng, bằng khoảng 10% trọng lượng, bằng khoảng 15% trọng lượng, bằng khoảng 20% trọng lượng, bằng khoảng 25% trọng lượng, bằng khoảng 30% trọng lượng, bằng khoảng 35% trọng lượng, bằng khoảng 40% trọng lượng, bằng khoảng 45% trọng lượng, hoặc bằng khoảng 50% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể khác, lactoza monohydrat có trong dược phẩm với lượng khoảng 16,5% trọng lượng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 40% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 35% trọng lượng, hoặc từ 1% đến 25% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 25% trọng lượng, hoặc từ 10 đến 25% trọng lượng, hoặc từ 15 đến 20% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể, xenluloza vi tinh thể có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 5%, hoặc khoảng 10%, hoặc khoảng 15%, hoặc khoảng 20%, hoặc khoảng 25%, hoặc khoảng 30%, hoặc khoảng 35%, hoặc khoảng 40% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể khác, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 18% trọng lượng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmeloza, crospovidon, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô được cải biến, povidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột natri glycolat, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa natri croscarmellose với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 15% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 10% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 8% trọng lượng, hoặc từ 2 đến 8% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể, natri croscarmellose có trong dược phẩm với lượng khoảng 1%, hoặc khoảng 3%, hoặc khoảng 6%, hoặc khoảng 8%, hoặc khoảng 10%, hoặc khoảng 13%, hoặc khoảng 15% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể khác, natri croscarmellose có trong dược phẩm với lượng khoảng 5% trọng lượng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa chất gây trượt được chọn từ nhóm bao gồm silic dioxit dạng keo, bột talc, tinh bột, dẫn xuất của tinh bột, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, hoặc từ 0,1 đến 4,5% trọng lượng, hoặc từ 0,1 đến 4% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 5,0% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 3% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 2% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể, silic dioxit dạng keo có trong dược phẩm với lượng khoảng 0,1% trọng lượng, 0,5% trọng lượng, 0,75% trọng lượng, 1,25% trọng lượng, 1,5% trọng lượng, hoặc 2% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể khác, silic dioxit dạng keo có trong dược phẩm với lượng khoảng 1% trọng lượng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa chất làm trơn được chọn từ nhóm bao gồm canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, axit stearic, bột talc, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng, hoặc từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 3% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 2% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 3% trọng lượng, hoặc từ 1 đến 2% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể, magie stearat có trong dược phẩm với lượng khoảng 0,1%, hoặc khoảng 0,5, hoặc khoảng 1%, hoặc khoảng 2%, hoặc khoảng 2,5%, hoặc khoảng 3% trọng lượng. Theo các phương án cụ thể khác, magie stearat có trong dược phẩm với lượng khoảng 1,5% trọng lượng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa a) sofosbuvir với lượng từ 30 đến 50% trọng lượng và b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng từ 5 đến 35% trọng lượng. Theo một phương án có liên quan, chế phẩm chứa a) sofosbuvir với lượng khoảng 40%

trọng lượng và b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng khoảng 18% trọng lượng. Theo một phương án có liên quan khác, chế phẩm còn chứa a) lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, b) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, c) natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng, d) silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và e) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng. Theo một phương án khác, được phẩm chứa a) sofosbuvir với lượng khoảng 40% trọng lượng, b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng khoảng 18% trọng lượng, c) lactoza monohydrat với lượng khoảng 16,5% trọng lượng, d) xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 18% trọng lượng, e) natri croscarmeloza với lượng khoảng 5% trọng lượng, f) silic dioxit dạng keo với lượng khoảng 1% trọng lượng, và g) magie stearat với lượng khoảng 1,5% trọng lượng.

3. Dạng liều dược phẩm

Sáng chế đề xuất viên nén, viên tròn, và dạng tương tự, chứa dược phẩm hoặc dạng liều lượng được mô tả ở đây. Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao phủ để tạo ra dạng liều lượng có các ưu điểm về tác dụng kéo dài hoặc để bảo vệ dạng liều dùng này khỏi các điều kiện axit trong dạ dày. Viên nén cũng có thể được bào chế để giải phóng ngay lập tức như được mô tả trước đó. Theo các phương án nhất định, viên nén có chứa chất bao màng. Chất bao màng là hữu ích để hạn chế quá trình thoái hóa quang phân. Các chất bao màng thích hợp được chọn bằng phương pháp sàng lọc thông thường các dược phẩm có bán trên thị trường. Theo một phương án, chất bao màng là chất bao dựa trên rượu polyvinyl.

Viên nén có thể được bào chế thành viên nén một lớp hoặc hai lớp. Thông thường, viên nén một lớp có chứa các hoạt chất (tức là, ledipasvir và sofosbuvir), mà các hoạt chất này được trộn đồng thời trong một lớp đồng nhất. Để sản xuất các viên nén một lớp, các phương pháp minh họa gồm, nhưng không giới hạn ở phương pháp tạo hạt kết hợp phối trộn đồng thời (hoặc phương pháp tạo hạt kết hợp hai bước) và phương pháp tạo hạt kết hợp sấy đồng thời. Phương pháp tạo hạt kết hợp phối trộn đồng thời là quy trình nhiều bước bao gồm bước tạo hạt khô riêng rẽ cho mỗi hoạt chất cùng với các tá dược, sau đó là bước trộn lẫn hai loại hạt với nhau. Phương pháp tạo hạt và sấy đồng thời bao gồm bước tạo hạt khô cả hoạt chất và tá dược cùng nhau.

Viên nén hai lớp có chứa các hoạt chất (tức là, ledipasvir và sofosbuvir) trong các lớp riêng rẽ và có thể được sản xuất bằng bước tạo ra một hỗn hợp có chứa các tá dược và một hoạt chất (tức là, ledipasvir), và bước tạo ra một hỗn hợp riêng rẽ chứa hoạt chất thứ hai (tức là, sofosbuvir) và các tá dược. Tiếp đó một hỗn hợp có thể được nén trước, và tiếp đó hỗn hợp thứ hai có thể được đổ lên trên mặt trên cùng của hỗn hợp được nén trước thứ nhất. Viên nén tạo thành bao gồm hai lớp riêng rẽ, mỗi lớp có chứa một hoạt chất khác nhau.

Theo một phương án, viên nén chứa a) sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng và b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 40% trọng lượng. Theo một phương án có liên quan, viên nén chứa a) sofosbuvir với lượng khoảng 40% trọng lượng và b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng khoảng 18% trọng lượng. Theo một phương án khác, viên nén chứa a) sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 300 đến 500 mg và b) ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 130 mg. Theo một phương án khác, viên nén chứa a) sofosbuvir với lượng khoảng 400 mg và b) ledipasvir với lượng khoảng 90 mg. Theo một phương án có liên quan, viên nén còn bao gồm a) lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, b) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, c) natri croscarmelloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng, d) silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và e) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm như được mô tả ở đây được bào chế ở dạng liều đơn vị hoặc dạng liều dược phẩm. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” hoặc “dạng liều dược phẩm” dùng để chỉ các đơn vị vật lý riêng biệt thích hợp làm các liều đơn nhất cho bệnh nhân là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị có chứa vật liệu có hoạt tính với một lượng định trước được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp (ví dụ, viên nén hoặc viên nang). Các hợp chất thường được sử dụng với lượng hữu hiệu dược phẩm. Theo một số phương án, mỗi đơn vị liều lượng chứa từ 3 mg đến 2 g ledipasvir. Theo các phương án khác, dạng liều dược phẩm chứa từ 3 đến 360 mg, hoặc từ 10 đến 200 mg, hoặc từ 10 đến 50 mg, hoặc từ 20 đến 40 mg, hoặc từ 25 đến 35 mg, hoặc từ 40 đến 140 mg, hoặc từ 50 đến 130 mg, hoặc từ 60 đến 120 mg, hoặc từ 70 đến 110 mg, hoặc từ 80 đến 100 mg. Theo các

phương án cụ thể, dạng liều được phẩm chứa khoảng 40, hoặc khoảng 45, hoặc khoảng 50, hoặc khoảng 55, hoặc khoảng 60, hoặc khoảng 70, hoặc khoảng 80, hoặc khoảng 100, hoặc khoảng 120, hoặc khoảng 140, hoặc khoảng 160, hoặc khoảng 180, hoặc khoảng 200, hoặc khoảng 220 mg ledipasvir. Theo các phương án cụ thể khác, dạng liều được phẩm chứa khoảng 90 mg ledipasvir. Theo một phương án cụ thể khác, dạng liều được phẩm chứa khoảng 30 mg ledipasvir.

Theo các phương án khác, dạng liều được phẩm chứa sofosbuvir với lượng từ 1 mg đến 3g. Theo các phương án khác, dạng liều được phẩm chứa sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 800 mg, hoặc từ 100 đến 700 mg, hoặc từ 200 đến 600 mg, hoặc từ 300 đến 500 mg, hoặc từ 350 đến 450 mg. Theo các phương án cụ thể, dạng liều được phẩm chứa sofosbuvir với lượng khoảng 50 mg, hoặc khoảng 100 mg, hoặc khoảng 150 mg, hoặc khoảng 200 mg, hoặc khoảng 250 mg, hoặc khoảng 300 mg, hoặc khoảng 350 mg, hoặc khoảng 450 mg, hoặc khoảng 500 mg, hoặc khoảng 550 mg, hoặc khoảng 600 mg, hoặc khoảng 650 mg, hoặc khoảng 700 mg, hoặc khoảng 750 mg, hoặc khoảng 800 mg. Theo các phương án cụ thể khác, dạng liều được phẩm chứa sofosbuvir với lượng khoảng 400 mg. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng lượng ledipasvir và/hoặc sofosbuvir thực tế được sử dụng sẽ được xác định bởi bác sỹ, tùy thuộc vào các trường hợp cụ thể, bao gồm tình trạng bệnh lý được điều trị, đường dùng được lựa chọn, hợp chất thực tế được sử dụng và hoạt tính tương ứng của nó, độ tuổi, cân nặng và đáp ứng của từng bệnh nhân, tính nghiêm trọng của các triệu chứng ở bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Theo một phương án cụ thể, dạng liều được phẩm chứa sofosbuvir với lượng khoảng 400 mg và ledipasvir với lượng khoảng 90 mg.

Theo một phương án, được phẩm, hoặc nói cách khác là, dạng liều được phẩm hoặc viên nén có chứa ledipasvir vô định hình với lượng khoảng 90 mg được bào chế trong hệ phân tán rắn có tỷ lệ của polyme:ledipasvir bằng 1:1, sofosbuvir dạng tinh thể với lượng khoảng 400 mg, lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng, silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng. Theo một phương án, polyme là copovidon.

Theo các phương án khác, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén như được mô tả ở đây không chứa các tương tác thuốc-thuốc bất lợi. Theo một phương án có liên quan, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén không chứa các tương tác thuốc-thuốc bất lợi bằng các phương pháp điều trị bệnh ức chế axit. Theo một phương án khác, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén như được mô tả ở đây được sử dụng mà không quan tâm đến thực phẩm và có hoặc không quan tâm đến bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp ức chế axit.

4. Phương pháp sử dụng

Hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây được sử dụng cho bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan C (HCV) theo liều dùng hàng ngày bằng cách sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án, bệnh nhân là người.

Trước đây, ledipasvir đã được chứng minh là có ảnh hưởng tiêu cực đối với thực phẩm khi dùng một mình. Bất ngờ là, việc điều trị kết hợp của ledipasvir và sofosbuvir không cho thấy tác dụng tiêu cực trên thực phẩm. Do đó, việc sử dụng dược phẩm chứa sofosbuvir và ledipasvir có thể thực hiện mà không liên quan đến thực phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp làm giảm tác dụng tiêu cực trên thực phẩm. Theo một số khía cạnh, chế phẩm này đạt được hiệu lực trong lần phơi nhiễm đầu tiên, khi được sử dụng cho bệnh nhân sau bữa ăn, không quá 25%, hoặc nói cách khác là không quá 20%, 15% hoặc 10%, đạt được hiệu lực thấp hơn trong lần phơi nhiễm thứ hai khi được sử dụng cho bệnh nhân không theo bữa ăn. Các lần phơi nhiễm có thể được đo dưới dạng C_{max} , AUC_{last} hoặc AUC_{inf} . Theo một số khía cạnh, việc sử dụng được thực hiện trong vòng bốn, ba, hai hoặc một giờ sau bữa ăn.

Theo một phương án, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho một hoặc nhiều bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2, bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3, bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 4, bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5, và/hoặc bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 6. Theo một phương án, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, bao gồm kiểu gen 1a và/hoặc kiểu gen 1b. Theo một phương án khác, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và

sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2, bao gồm kiểu gen 2a, kiểu gen 2b, kiểu gen 2c và/hoặc kiểu gen 2d. Theo một phương án khác, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3, bao gồm kiểu gen 3a, kiểu gen 3b, kiểu gen 3c, kiểu gen 3d, kiểu gen 3e và/hoặc kiểu gen 3f. Theo một phương án khác, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 4, bao gồm kiểu gen 4a, kiểu gen 4b, kiểu gen 4c, kiểu gen 4d, kiểu gen 4e, kiểu gen 4f, kiểu gen 4g, kiểu gen 4h, kiểu gen 4i và/hoặc kiểu gen 4j. Theo một phương án khác, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5, bao gồm kiểu gen 5a. Theo một phương án khác, hệ phân tán rắn, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, và viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 6, bao gồm kiểu gen 6a. Theo một phương án, chế phẩm có hiệu quả đối với tất cả các loại kiểu gen, có nghĩa là chúng hữu ích đối với tất cả các kiểu gen và các đột biến kháng thuốc của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir như được mô tả ở đây được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều (các) chất trị liệu để điều trị HCV (như chất ức chế NS3 proteaza của HCV hoặc chất ức chế HCV NS5B polymeaza), trong thời gian khoảng 24 tuần, trong thời gian khoảng 16 tuần, hoặc trong thời gian khoảng 12 tuần, hoặc ít hơn. Theo các phương án khác, dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén chứa ledipasvir và sofosbuvir được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều (các) chất trị liệu để điều trị HCV (như chất ức chế NS3 proteaza của HCV hoặc chất ức chế HCV NS5B polymeaza), trong thời gian khoảng 24 tuần hoặc ít hơn, khoảng 22 tuần hoặc ít hơn, khoảng 20 tuần hoặc ít hơn, khoảng 18 tuần hoặc ít hơn, khoảng 16 tuần hoặc ít hơn, khoảng 12 tuần hoặc ít hơn, khoảng 10 tuần hoặc ít hơn, khoảng 8 tuần hoặc ít hơn, hoặc khoảng 6 tuần hoặc ít hơn hoặc khoảng 4 tuần hoặc ít hơn. Dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén có thể được sử dụng một lần một ngày, hai lần một ngày, một lần một ngày khác, hai lần một tuần, ba lần một tuần, bốn lần một tuần, hoặc năm lần một tuần.

Theo các phương án khác, đáp ứng virus bền vững đạt được trong thời gian là khoảng 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần, 12 tuần, hoặc 16 tuần, hoặc là khoảng 20 tuần, hoặc là khoảng 24 tuần, hoặc là khoảng 4 tháng, hoặc là khoảng 5 tháng, hoặc là khoảng 6 tháng, hoặc là khoảng 1 năm, hoặc là khoảng 2 năm.

Theo một phương án, liều dùng hàng ngày là 90 mg ledipasvir và 400 mg sofosbuvir được sử dụng ở dạng viên nén. Theo một phương án khác, liều dùng hàng ngày là viên nén chứa a) sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng, b) hệ phân tán rắn của ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 40% trọng lượng, c) lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, d) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, e) natri croscarmelloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng, f) silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và g) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng.

Theo các phương án khác, bệnh nhân cũng bị bệnh xơ gan. Theo một phương án khác, bệnh nhân không bị bệnh xơ gan.

5. Phương pháp điều trị kết hợp

Theo các phương pháp được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng một chất trị liệu khác để điều trị HCV và các tình trạng bệnh lý khác như bệnh nhiễm HIV. Theo một phương án, ví dụ không giới hạn ở các chất trị liệu bổ sung thích hợp gồm một hoặc nhiều interferon, ribavirin hoặc chất tương tự của nó, chất ức chế NS3 proteaza của HCV, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, các chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của NS5B polymeaza của HCV, chất ức chế không nucleosit của NS5B polymeaza của HCV, chất ức chế NS5A của HCV, chất chủ vận TLR-7, chất ức chế cyclophilin, chất ức chế IRES của HCV, chất tăng cường được động học, và các thuốc hoặc chất trị liệu khác để điều trị HCV.

Cụ thể hơn, chất trị liệu bổ sung có thể được chọn từ nhóm bao gồm:

1) interferon, ví dụ, rIFN-alpha 2b được PEG hóa (PEG-Intron), rIFN-alpha 2a được PEG hóa (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferon, Alfa-native, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1 (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alpha-2b (Albupheron), IFN alpha-2b XL, BLX-883

(Locteron), DA-3021, interferon alpha-2b được glycosyl hóa (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lamda-1 được PEG hóa (IL-29 được PEG hóa), và belerofon;

2) ribavirin và chất tương tự của nó, ví dụ, ribavirin (Rebetol, Copegus), và taribavirin (Viramidin);

3) chất ức chế NS3 proteaza của HCV, ví dụ, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325, và MK2748;

4) chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ, xelgosivir (MX-3253), Miglitol, và UT-231B;

5) chất bảo vệ gan, ví dụ, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin, và MitoQ;

6) chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit của NS5B polymeaza của HCV, ví dụ, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopixitabin (NM-283), MK-0608, và INX-189 (hiện nay là BMS986094);

7) chất ức chế không nucleosit của NS5B polymeaza của HCV, ví dụ, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792, và GS-9190;

8) chất ức chế NS5A của HCV, ví dụ, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, ABT-267, và A-689;

9) chất chủ vận TLR-7, ví dụ, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), và SM-360320;

10) chất ức chế xyclophilin, ví dụ, DEBIO-025, SCY-635, và NIM811;

11) chất ức chế IRES của HCV, ví dụ, MCI-067;

12) chất tăng cường được động học, ví dụ, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, và roxythromyxin; và

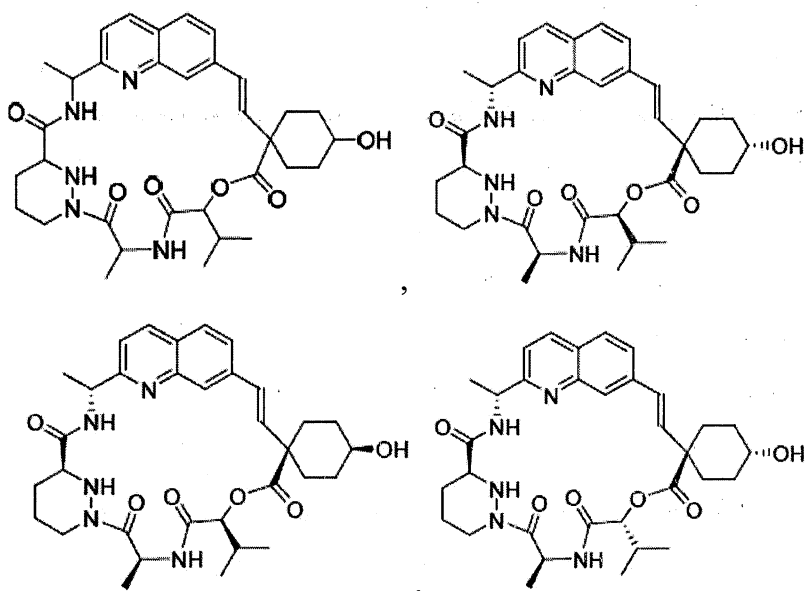
13) các thuốc khác để điều trị HCV, ví dụ, thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanit (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, xivacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225,

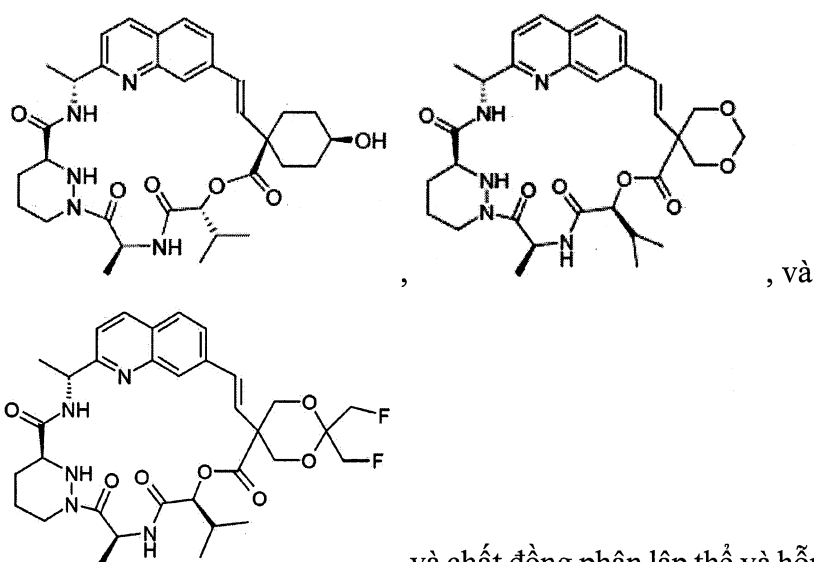
PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanit, và VX-497 (merimepodib).

Cụ thể hơn, chất trị liệu bổ sung có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế không nucleosit của NS5B polymeaza của HCV (ABT-072 và ABT-333), chất ức chế NS5A của HCV (ACH-3102 và ACH-2928) và chất ức chế NS3 proteaza của HCV (ABT-450 và ACH-125).

Theo một phương án khác, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây có thể là chất bất kỳ có tác dụng điều trị khi được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây. Ví dụ, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây có thể là interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế NS5B polymeaza, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế không nucleosit của HCV, và các thuốc khác để điều trị HCV.

Theo một phương án khác, chất trị liệu bổ sung được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây là chất ức chế cyclophilin, gồm ví dụ, chất ức chế cyclophilin được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2013/185093. Ví dụ không giới hạn bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





, và chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án khác, chất trị liệu bổ sung được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây là chất ức chế không nucleosit của NS5B polymeaza của HCV. Ví dụ không giới hạn bao gồm hợp chất E (như được mô tả dưới đây).

Các ví dụ về chất kháng HCV bổ sung có thể được kết hợp với các chế phẩm được đề xuất ở đây gồm, mà không giới hạn ở các hợp chất sau đây:

A. interferon, ví dụ, rIFN-alpha 2b được PEG hóa (PEG-Intron), rIFN-alpha 2a được PEG hóa (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1 (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alpha-2b (Albuferon), IFN alpha XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alpha-2b được glycosyl hóa (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lamda được PEG hóa (IL-29 được PEG hóa), hoặc beleroferon, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng, infergen, rebif, IFN-beta được PEG hóa, interferon alpha ở miệng, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, và infergen + actimuneribavirin và chất tương tự ribavirin, ví dụ, rebetol, copegus, VX-497, và viramidin (taribavirin);

B. chất ức chế NS5A, ví dụ, hợp chất B (được mô tả dưới đây), hợp chất C (được mô tả dưới đây), ABT-267, hợp chất D (được mô tả dưới đây), JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, MK-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-

2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), và BMS-790052;

C. chất ức chế NS5B polymeaza, ví dụ, hợp chất E (được mô tả dưới đây), hợp chất F (được mô tả dưới đây), ABT-333, hợp chất G (được mô tả dưới đây), ABT-072, hợp chất H (được mô tả dưới đây), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, simeprevir (ANA-598), filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopixitabin (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, và BILB-1941;

D. chất ức chế NS3 proteaza, ví dụ, hợp chất I, hợp chất J, hợp chất K, ABT-450, hợp chất L (được mô tả dưới đây), simeprevir (TMC-435), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovaprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, và BILN-2061;

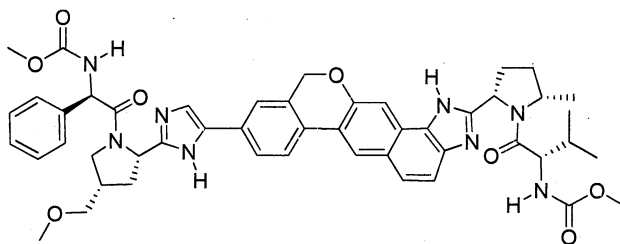
E. chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ, xelgosivir (MX-3253), Miglitol, và UT-231B;

F. chất bảo vệ gan, ví dụ, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451;

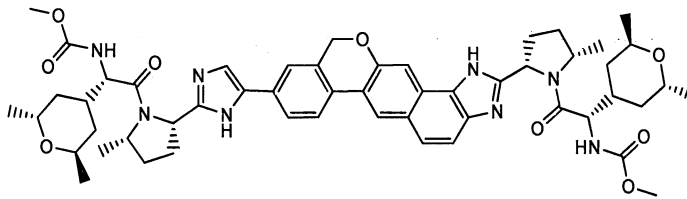
G. chất ức chế HCV không nucleosit, ví dụ, các dẫn xuất của benzimidazol, các dẫn xuất của benzo-1,2,4-thiadiazin, và các dẫn xuất của phenylalanin; và

H. các chất kháng HCV khác, ví dụ, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, và NIM811.

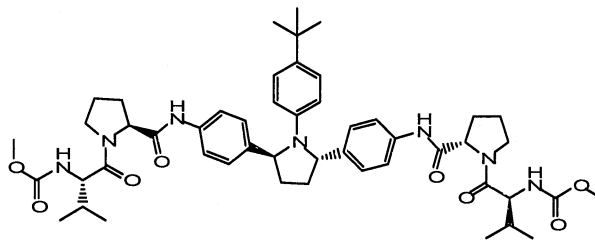
Hợp chất B là chất ức chế NS5A và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:



Hợp chất C là chất ức chế NS5A và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:

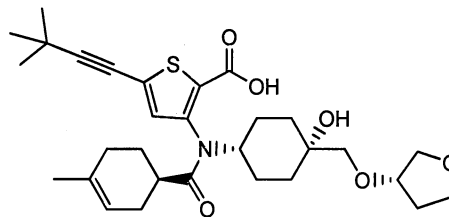


Hợp chất D là chất ức chế NS5A và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:

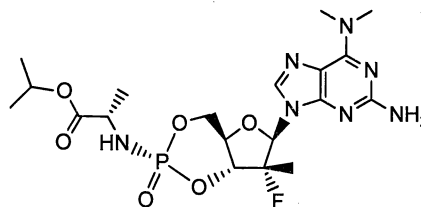


Xem công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0102525 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây.

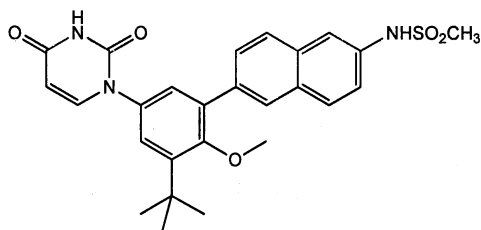
Hợp chất E là chất ức chế NS5B Thumb II polymeaza và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:



Hợp chất F là tiền dược chất của chất ức chế nucleotit được chỉ định để ức chế sự sao chép ARN của virus bằng chất ức chế NS5B polymeaza của HCV, và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:

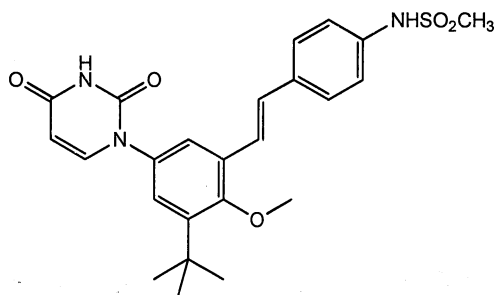


Hợp chất G là chất ức chế polymeaza của HCV và được thể hiện bằng công thức cấu tạo dưới đây:



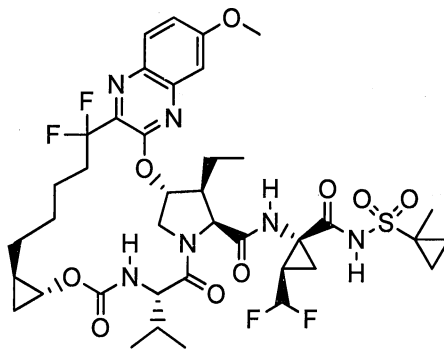
Xem công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0102525 và các tài liệu tham khảo trong bản mô tả.

Hợp chất H là chất ức chế polymeaza của HCV và được thể hiện bằng công thức cấu tạo dưới đây:



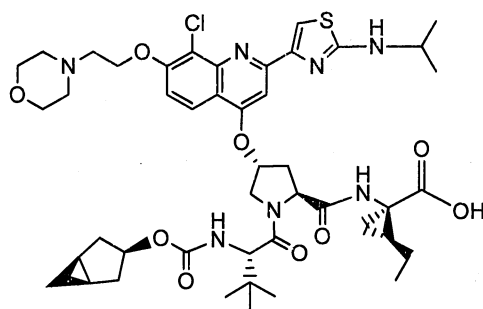
Xem công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0102525 và các tài liệu tham khảo trong bản mô tả.

Hợp chất I là chất ức chế proteaza của HCV và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:



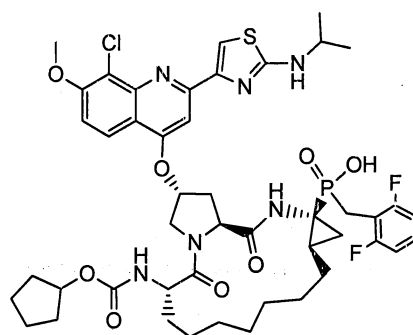
Xem công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2014/0017198 và các tài liệu tham khảo trong bản mô tả.

Hợp chất J là chất ức chế proteaza của HCV và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:

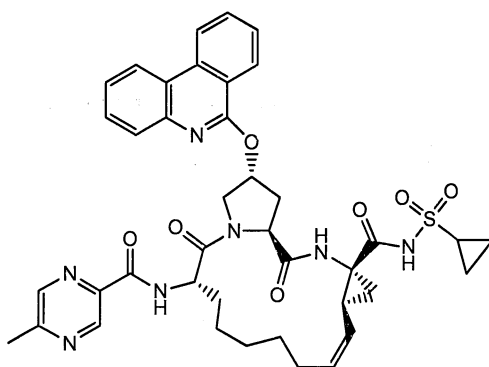


Xem patent Mỹ số 8,178,491 và các tài liệu tham khảo trong bản mô tả.

Hợp chất K là chất ức chế proteaza của HCV và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:

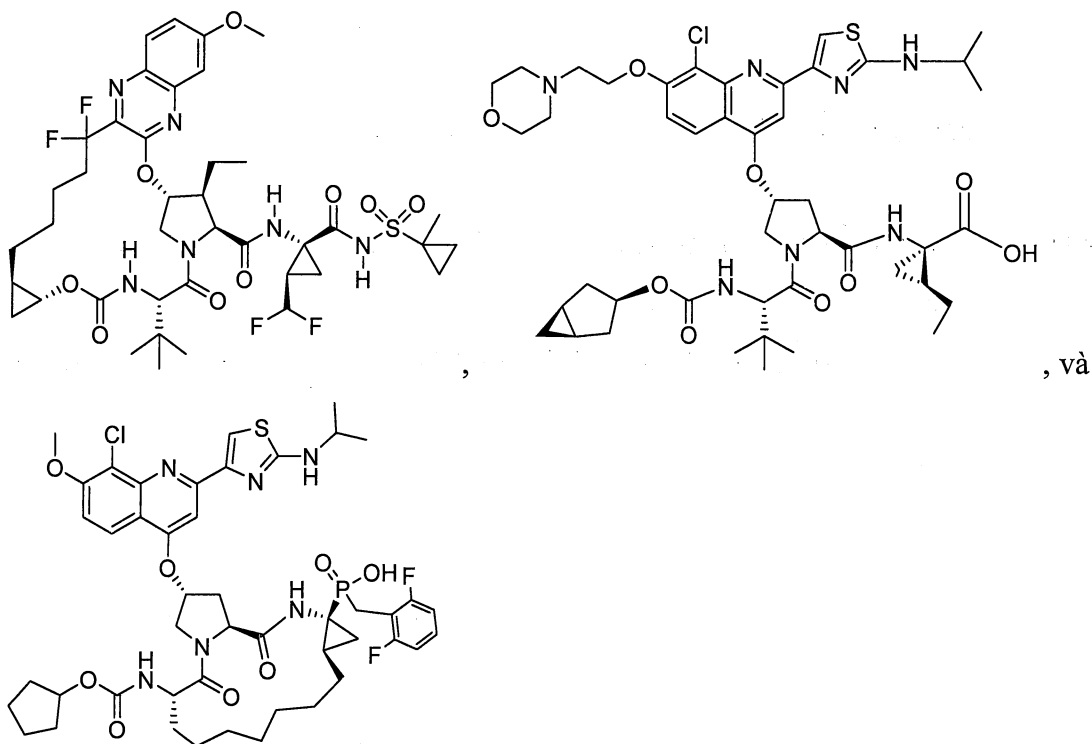


Hợp chất L là chất ức chế proteaza của HCV và được thể hiện bằng công thức hóa học dưới đây:



Xem công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0102525 và các tài liệu tham khảo trong bản mô tả.

Theo một phương án, chất trị liệu bổ sung được sử dụng kết hợp với dược phẩm như được mô tả ở đây là chất ức chế NS3 proteaza của HCV. Ví dụ không giới hạn bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh viêm gan C ở bệnh nhân là người cần điều trị bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị của dược phẩm như được mô tả ở đây và chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm rIFN-alpha 2b được PEG hóa, rIFN-alpha 2a được PEG hóa, rIFN-alpha 2b, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta được PEG hóa, interferon alpha ở miệng, feron, reaféron, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmun, IFN-omega cùng với DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, viramidin (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, và BILN-2065, MX-3253 (xelgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451, các dẫn xuất của benzimidazol, dẫn xuất của benzo-1,2,4-thiadiazin, và các dẫn xuất của phenylalanin, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, Oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, và NIM811 và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược chất kết hợp bao gồm:

a) được phẩm thứ nhất chứa lượng hữu hiệu của ledipasvir, trong đó ledipasvir về cơ bản có dạng vô định hình; và lượng hữu hiệu của sofosbuvir, trong đó sofosbuvir về cơ bản có dạng tinh thể như được mô tả ở đây và

b) được phẩm thứ hai có chứa ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị HCV, và hỗn hợp của chúng.

Chất trị liệu bổ sung có thể là một chất điều trị tình trạng bệnh lý khác như bệnh nhiễm HIV. Do đó, chất trị liệu bổ sung có thể là hợp chất hữu ích trong điều trị HIV, ví dụ hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự phiên mã ngược của HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế NS5b polymeaza, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị bệnh nhiễm HCV.

Cụ thể hơn, chất trị liệu bổ sung có thể được chọn từ nhóm bao gồm

1) chất ức chế HIV proteaza, ví dụ, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, và GW640385X, DG17, PPL-100,

2) chất ức chế sự phiên mã ngược HIV không nucleosit, ví dụ, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, và TMC-120, TMC-278 (rilpivirin), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806,

3) chất ức chế sự phiên mã ngược HIV nucleosit, ví dụ, zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin,

MIV-210, raxivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, fosalvudin tidoxil, aprixitabin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudin, abacavir + lamivudin + zidovudin, zidovudin + lamivudin,

4) chất ức chế sự phiên mã ngược HIV nucleotit, ví dụ, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin, tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin + efavirenz, và adefovir,

5) chất ức chế HIV integraza, ví dụ, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicafeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, phenetyl este của axit cafeic, dẫn xuất của phenetyl este của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, và L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C,

6) chất ức chế gp41, ví dụ, enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, và REP 9,

7) chất ức chế CXCR4, ví dụ, AMD-070,

8) chất ức chế đầu vào, ví dụ, SP01A, TNX-355,

9) chất ức chế gp120, ví dụ, BMS-488043 và BlockAide/CR,

10) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, ví dụ, immunitin, 10) chất ức chế CCR5, ví dụ, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, và maraviroc,

11) interferon, ví dụ, rIFN-alpha 2b được PEG hóa, rIFN-alpha 2a được PEG hóa, rIFN-alpha 2b, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta được PEG hóa, interferon alpha ở miệng, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmun, IFN-omega cùng với DUROS, và albuferon,

12) chất tương tự ribavirin, ví dụ, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, và viramidin (taribavirin)

13) chất ức chế NS5a, ví dụ, A-831, A-689, và BMS-790052,

14) chất ức chế NS5b polymeaza, ví dụ, NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, và XTL-2125,

15) chất ức chế NS3 proteaza, ví dụ, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, và BILN-2065,

16) chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ, MX-3253 (celgosivir) và UT-231B,

17) chất bảo vệ gan, ví dụ, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451,

18) chất ức chế HCV không nucleosit, ví dụ, các dẫn xuất của benzimidazol, dẫn xuất của benzo-1,2,4-thiadiazin, và dẫn xuất của phenylalanin,

19) các thuốc khác để điều trị bệnh viêm gan C, ví dụ, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, và NIM811,

20) chất tăng cường được động học, ví dụ, BAS-100 và SPI452, 20) chất ức chế RNAza H, ví dụ, ODN-93 và ODN-112, và

21) chất kháng HIV khác, ví dụ, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, và PA-1050040.

Theo một phương án, chất trị liệu bổ sung là ribavirin. Do đó, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm phương pháp điều trị bệnh viêm gan C ở bệnh nhân là người cần điều trị bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị của ribavirin và lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị của dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén như được mô tả ở đây. Theo một phương án khác, ribavirin và dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén có chứa sofosbuvir và ledipasvir được sử dụng trong thời gian khoảng 12 tuần hoặc ít hơn. Theo các phương án khác, ribavirin và dược phẩm, dạng liều dược phẩm, hoặc viên nén có chứa sofosbuvir và ledipasvir được sử dụng trong thời gian khoảng 8 tuần hoặc ít hơn, trong thời gian khoảng 6 tuần hoặc ít hơn, hoặc trong thời gian khoảng 4 tuần hoặc ít hơn.

Được dự tính rằng chất trị liệu bổ sung sẽ được sử dụng theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và liều lượng có thể được lựa chọn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Ví dụ, chất bổ sung có thể được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 2 gam mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các ví dụ sau đây và trong toàn bộ bản mô tả sáng chế, các chữ viết tắt trong bản mô tả này có các nghĩa tương ứng như sau:

ACN	Axetonitril
AE	Tác dụng bất lợi
API	Hoạt chất được
AUC	Vùng dưới đường cong
AUC _{inf}	Vùng dưới đường cong nồng độ theo thời gian được ngoại suy đến thời gian vô hạn, được tính toán là AUC ₀ -cuối cùng + (C _{last} /λ _z)
AUC _{last}	Vùng dưới đường cong nồng độ theo thời gian từ thời điểm không đến nồng độ xác định được cuối cùng
BMI	Chỉ số khối lượng cơ thể
BT	Tốc độ phá vỡ dung nạp
CI	Khoảng tin cậy
CL/F	Sự thanh thải qua đường miệng biểu kiến sau khi sử dụng thuốc: CL/F = Liều lượng/AUC
C _{last}	Nồng độ thuốc xác định được cuối cùng
cm	Xentimet
C _{max}	Nồng độ tối đa
cP	Centipoaso
cP	Centipoaso
CV	Hệ số biến đổi
D ₉₀	Cỡ hạt
DCF	Yếu tố hàm lượng thuốc
DCF	Yếu tố hàm lượng thuốc
DCM	Diclometan
dL	Dexilit
DRM	Nguyên liệu thuốc có liên quan
DSC	Nhiệt lượng quét vi sai
E _{max}	Hiệu quả tối đa
F%	Tính sinh khả dụng theo phần trăm
FaSSIF	Dịch ruột được kích thích ở trạng thái nhịn ăn
FB	Bazơ tự do
FDC	Sự kết hợp liều cố định
FeSSIF	Dịch ruột được kích thích ở trạng thái sau khi ăn
FT	Sự biến đổi Fourier
g	Gam
GLSM	Trung bình bình phương tối thiểu hình học

GMR	Tỷ lệ trung bình nhân
GT	Kiểu gen
h hoặc hr	Giờ
HCV	Virut viêm gan C
HDPE	Polyetylen tỷ trọng cao
HPC	Hydroxypropylxenluloza
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu suất cao
HPMC	Hydroxymethylxenluloza
ICH	Hội nghị quốc tế về hòa hợp; Hướng dẫn về các tạp chất
IFN	Interferon
IU	Đơn vị quốc tế
KF	Karl Fischer
kg	Kilogam
L	Lít
LCT	Triglyxerit mạch dài
LDV	Hợp chất I, GS-5885, Ledipasvir
LLOD	Giới hạn phát hiện dưới
LLOQ	Giới hạn định lượng dưới
LOD	Giới hạn phát hiện
M	Mol
mg	Miligam
min	Phút
mL	Mililit
mm	Milimet
mM	Milimol
N	Kích thước quần thể
n	Số lượng bệnh nhân
ng	Nanogam
nM	Nanomol
nm	Nanomet
°C	Độ bách phân
PD	Dược lực học
PEG hoặc PG	Polyetylen glycol
P-gp hoặc Pgp	P-glycoprotein
PI	Chất ức chế proteaza
PK	Dược động học
PLS	Bình phương tối thiểu từng phần
PPI	Chất ức chế bơm proton
PS	Cỡ hạt
PVP	Povidon
PVP/VA	Copovidon
QS	Lượng vừa đủ
RAV	Các biến có liên quan đến tính kháng

RBV	Ribavirin
RH	Độ âm tương đối
RNA	Axit ribonucleic
RSD	Độ lệch chuẩn tương đối
RT	Nhiệt độ trong phòng
S ₀	Độ tan nội tại
SAE	Tác dụng bất lợi nghiêm trọng
SCT	Triglyxerit mạch ngắn
SIBLM	Muối mật trong ruột và hỗn hợp lexithin được kích thích
SIF	Dịch ruột được kích thích
SLS	Natri Lauryl Sulfat
SOF	Sofosbuvir (GS-7977, trước đây là PSI-7977)
SS-NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân ở trạng thái rắn
SVR	Đáp ứng virus bền vững
t	Thời gian
t _{1/2}	Thời gian bán thải (giờ)
TFA	Axit trifloaxetic
T _{max}	Thời gian (điểm thời gian quan sát được) của C _{max}
UPLC	Phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng
Upper Resp Tract Infx	Nhiễm trùng đường hô hấp trên
USP	Các tiêu chuẩn và quy trình đồng nhất
UV	Tia cực tím
VL	Liều tải nạp virus
vRVR	Đáp ứng virus rất nhanh
V _z /F	Thế tích phân phối biểu kiến
wt hoặc w	Khối lượng
XRPD	Phương pháp nhiễu xạ bột tia X
µg	Microgam
µL	Microlit
µm	Micromet

Ví dụ 1: Tổng hợp ledipasvir vô định hình

Phương pháp điều chế các dạng khác nhau của ledipasvir có thể được tìm thấy trong các công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0324740, và 2013/0324496. Cả hai tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Dưới đây là phương pháp tách bazơ tự do vô định hình của ledipasvir.

Kết hợp ledipasvir axeton solvat (191,4 g) và axetonitril khô (1356 g) trong bình phản ứng và trộn lượng hỗn hợp tạo thành cho đến khi thu được dung dịch. Bỏ sung từ từ ledipasvir trong dung dịch axetonitril này vào một bình phản ứng khác chứa nước

được khuấy mạnh (7870 g). Khuấy trộn lượng hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 23°C trong thời gian khoảng 30 phút. Lọc lượng hỗn hợp và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C cho đến khi tạo ra chất rắn ledipasvir vô định hình (146,4 g, hiệu suất 82%).

Ví dụ 2: Chế phẩm và dạng bào chế viên nén

A. Lựa chọn liều lượng cho các viên nén

i. Sofosbuvir

Liều sofosbuvir được lựa chọn cho dạng bào chế viên nén là liều 400 mg một lần một ngày. Phân minh họa cho liều lượng sofosbuvir 400 mg có thể thu được từ mô hình $E_{\max}$ PK/PD với các dữ liệu phơi nhiễm ở người và dữ liệu virus ở giai đoạn sớm, dữ liệu này cũng minh họa cho việc lựa chọn liều lượng sofosbuvir 400 mg so với các liều lượng được thử nghiệm khác.

AUC_{tau} chuyển hóa chính của sofosbuvir trung bình đối với liều lượng sofosbuvir 400 mg được kết hợp với khoảng 77% sự thay đổi ARN của HCV tối đa từ đường chuẩn có thể đạt được khi được xác định bằng mô hình này, trị số nằm trên điểm nhọn trên mặt bằng của đường cong xích-ma đáp ứng phơi nhiễm. Trong mô hình $E_{\max}$ xích-ma, có mối liên hệ giữa đáp ứng và phơi nhiễm tuyến tính tương đối trong khoảng hiệu quả tối đa từ 20 đến 80%. Do đó, nhận thấy rằng sự phơi nhiễm sofosbuvir với viên nén 200 mg xuất hiện tỷ lệ liều lượng với các liều lượng đơn cao đến 1200 mg, các liều lượng dưới 400 mg được mong muốn để tạo ra sự giảm đáng kể độ lớn của sự thay đổi ARN của HCV từ đường chuẩn. Tương tự, để cải thiện sự dự đoán hiệu quả bằng 77% trong mặt bằng của đường cong đáp ứng phơi nhiễm, về cơ bản làm tăng sự phơi nhiễm (và do đó là liều lượng) sẽ là cần thiết để làm tăng đáng kể hiệu quả kháng virus.

Liều sofosbuvir là liều 400 mg một lần một ngày được kết hợp với tỷ lệ SVR cao hơn ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 so với liều 200 mg một lần một ngày khi được dùng kết hợp với các liệu pháp HCV bổ sung trong thời gian 24 tuần. Độ an toàn và khả năng dung nạp dường như là tương tự với cả hai mức liều lượng. Ngoài ra, khi liều sofosbuvir 400 mg một lần một ngày cùng với các phương pháp điều trị HCV khác được dùng cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2 hoặc 3, 100% SVR24 được quan sát.

ii. Ledipasvir

Mức giảm log₁₀ ARN của HCV trung bình tối đa là 3 hoặc cao hơn đối với tất cả các nhóm người được dùng theo liều ≥ 3 mg ledipasvir. Mô hình PK/PD của $E_{\max}$ chỉ ra rằng mức phơi nhiễm đạt được sau khi dùng liều lượng 30 mg tạo ra $> 95\%$ đáp ứng kháng virus tối đa ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1a. Cũng quan sát thấy rằng liều ledipasvir 30 mg hoặc cao hơn có khả năng cung cấp một số đột biến liên quan đến thuốc mà liều lượng nhỏ hơn 30 mg thì không, dựa trên phân tích về các đột biến NS5A phát sinh khi phơi nhiễm với ledipasvir. Do đó, liều 30 mg và 90 mg của ledipasvir được lựa chọn làm liều lượng cho các dạng bào chế được mô tả ở đây.

Các nghiên cứu khác cho thấy rằng, khi ledipasvir được dùng kết hợp với các chất trị liệu khác, thì tốc độ phá vỡ dung nạp (BT) (Số bệnh nhân có ARN của HCV $>$ giới hạn định lượng dưới (LLOQ) sau khi đạt được vRVR/tổng số bệnh nhân đạt được vRVR), cao hơn với liều lượng 30 mg (BT = 33%, 11/33; 30 mg ledipasvir), so với liều lượng 90 mg (BT = 12%, 9/74; 90 mg ledipasvir). Do đó, liều ledipasvir 90 mg có thể mang lại mức độ bao phủ kháng virus lớn hơn để ngăn chặn sự phá vỡ dung nạp của virus.

B. Chế phẩm phân tán rắn chứa ledipasvir

Để tạo ra các viên nén chứa hỗn hợp của sofosbuvir và ledipasvir như được mô tả ở đây, chế phẩm phân tán rắn chứa ledipasvir được bào chế đồng thời với sofosbuvir tinh thể. Nguyên liệu của chế phẩm phân tán rắn có thể có các dạng ledipasvir khác nhau gồm dạng tinh thể, dạng vô định hình, muối của chúng, các solvat và bazơ tự do, như được mô tả ở đây. Do tính hòa tan cao trong dung môi hữu cơ và tá dược và khả năng tách ledipasvir ở dạng axeton solvat tinh thể bazơ tự do, nên dạng này được sử dụng trong hệ phân tán rắn vô định hình của ledipasvir.

Phương pháp tiếp cận phân tán rắn sấy phun đạt được các đặc tính mong muốn nhất so với các phương pháp bào chế khác, bao gồm cải thiện hiệu suất và khả năng sản xuất/mở rộng quy mô *in vivo* và *in vitro*.

Dung dịch cấp sấy phun được điều chế bằng cách hòa tan axeton solvat ledipasvir và polyme trong dung môi nhiên liệu. Trộn mạnh hoặc đồng nhất được sử dụng để tránh vón cục chế phẩm.

Các polyme khác nhau được thử nghiệm về các đặc tính được ưu tiên trong các hệ phân tán rắn. Các polyme không ion như các hệ phân tán rắn hypromeloza và

copovidon, cả hai hệ phân tán này đều thể hiện độ ổn định và các đặc tính vật lý thích hợp.

Dung dịch nhiên liệu ban đầu được đánh giá là dung môi thích hợp cả về độ tan, độ ổn định, và độ nhớt. Etanol, metanol, và diclometan (DCM), tất cả đều có độ tan rất mạnh (độ tan của ledipasvir >500 mg/mL). Nguyên liệu gốc trên cơ sở etanolic và DCM được đánh giá là dễ dàng điều chế và được sấy phun ở dải nhiệt độ đầu vào và đầu ra để đánh giá hiệu quả của quy trình sấy phun. Cả hai dung môi đều tạo ra khả năng hòa tan nhanh cho ledipasvir và copovidon.

Việc sấy phun bằng etanol tạo ra hiệu suất cao (88, 90, 92, 94, 95, 97, 98, 99%) trong khoảng nhiệt độ đầu ra của quá trình sấy phun (49-70°C) mà không có sự tích tụ nguyên liệu trên buồng sấy phun. Việc sấy phun bằng DCM tạo ra hiệu suất là 60%, 78%, và 44%. Nói chung, hệ phân tán rắn ledipasvir (50% trọng lượng) với tỷ lệ giữa ledipasvir và copovidon là 1:1 đã chứng minh độ ổn định hóa học tốt trong dung dịch cấp etanol.

Dung dịch etanol chứa 10% axeton solvat ledipasvir và 10% copovidon được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đồng nhất. Độ nhớt của các dung dịch etanolic chứa ledipasvir:copovidon là thấp, được đo thông qua hàm lượng chất rắn 30% (~65 cP).

Phương pháp sấy phun được thực hiện bằng cách sử dụng vòi phun khí động hoặc vòi phun áp suất thủy lực. Bảng 1 thể hiện các thông số của quy trình sấy phun được đánh giá ở dung dịch cấp tổng số với lượng từ 100 g đến 4000 g bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Anhydro MS35 và bảng 2 thể hiện các thông số của quy trình sấy phun bằng cách sử dụng vòi phun áp suất thủy lực. Dữ liệu về cỡ hạt cho thấy cỡ hạt đủ lớn (PS trung bình là từ 10 đến 14 μm) và bị ảnh hưởng tối thiểu bằng cách sử dụng tốc độ phun mạnh hơn hoặc vòi phun có đường kính lớn hơn. Dòng khí ở vòi phun không được điều chỉnh để làm tăng cỡ hạt.

Bảng 1. Các thông số sấy phun Ledipasvir trên thiết bị sấy phun Anhydro MS35 bằng cách sử dụng hai vòi phun khí động

Thông số	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3	Thử nghiệm 4
Cỡ mẻ (g)	100	250	250	4000
Chất rắn %	20	20	20	20
Tốc độ nạp liệu (mL/phút)	30	40	40	40
Vòi phun (mm)	1,0	1,0	1,2	1,2
Dòng khí trong vòi phun (kg/giờ)	6,0	6,0	6,0	6,0
Dòng khí trong khoang (kg/giờ)	35,0	35,0	35,0	35,0
Nhiệt độ đầu vào (°C)	125	165	165	165
Nhiệt độ đầu ra (°C)	70	73	72	76
PS d ₁₀ /d ₅₀ /d ₉₀ /trung bình (µm)	4/9/18/10	5/10/20/12	5/10/19/11	6/12/22/14
LOD sau phun (%)	5,56	4,86	4,29	3,42

Bảng 2. Ví dụ về các thông số sấy phun Ledipasvir bằng cách sử dụng vòi phun áp suất thủy lực

Thông số	Thử nghiệm 1
Cỡ mẻ (kg)	200
Chất rắn %	20
Tốc độ nạp liệu (kg/giờ)	178
Áp suất cấp liệu (bar)	52
Nhiệt độ đầu vào (°C)	158
Nhiệt độ đầu ra (°C)	65
PS d ₁₀ /d ₅₀ /d ₉₀ /trung bình (µm)	3/14/34
LOD sau phun (%)	0,6

Các tạp chất hữu cơ dễ bay hơi, bao gồm etanol trong dung môi khô dạng phun và axeton dư từ ledipasvir ở dạng dung môi axeton solvat được loại bỏ nhanh chóng trong quá trình sấy khô thứ cấp ở nhiệt độ 60°C. Phương pháp sản xuất quy mô nhỏ hơn có thể được sấy bằng khay. Đối với các mẻ quy mô lớn hơn, có thể sử dụng thiết bị sấy hình nón kép hoặc thiết bị sấy khuấy. Độ hao hụt khối lượng khi sấy (LOD) chậm hơn một cách tương ứng và nguyên nhân là do nước, độ hao hụt này sau đó được xác nhận bằng phương pháp chuẩn độ Karl Fischer.

Etanol dư được làm giảm theo các hướng dẫn của ICH đến 0,5% trọng lượng trong thời gian 6 giờ sấy khô (hoặc thời gian 8 giờ đối với quy mô lớn hơn). Hàm

lượng etanol khi hoàn thành quy trình sấy khô là 0,08% trọng lượng, và axeton dư là 0,002%, chỉ ra rằng quy trình sấy khô thứ cấp là thích hợp để loại bỏ dung môi dư.

C. Dạng bào chế viên nén

i. Viên nén một lớp

Hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon (1:1) được tạo ra bằng cách hoà tan ledipasvir và copovidon vào etanol, và sau đó sấy phun hỗn hợp tạo thành. Hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon đã sấy phun còn được làm khô trong thiết bị sấy thứ cấp. Hệ phân tán rắn vô định hình bao gồm ledipasvir được phối trộn với sofosbuvir và các tá dược và tiếp đó được nghiền để hỗ trợ cho việc trộn và phối trộn đồng nhất. Quy trình tạo hạt đồng thời phối trộn hoặc sấy khô đồng thời có thể được sử dụng. Quy trình tạo hạt đồng thời phối trộn là quy trình nhiều bước bao gồm bước tạo hạt khô riêng rẽ cho mỗi hoạt chất cùng với các tá dược, sau đó phối trộn hai hạt tạo thành với nhau. Quy trình tạo hạt đồng thời sấy khô bao gồm bước tạo hạt khô cả hoạt chất và các tá dược cùng nhau. Các quy trình phối trộn đồng thời và sấy khô đồng thời đã chứng minh các đặc tính vật lý và hóa học có thể so sánh của viên nén. Các chế phẩm phối trộn đồng thời và sấy khô đồng thời được nêu làm ví dụ được cung cấp trong bảng 3 và bảng 4 dưới đây.

Bảng 3. Chế phẩm ví dụ điển hình cho các viên nén sấy khô đồng thời chứa sofosbuvir/ledipasvir (được tạo hạt đồng thời) ở các khối lượng nạp khác nhau

Trong hạt	% trọng lượng viên nén			
Sofosbuvir	50,00	40,00	36,36	33,33
Hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon (1:1)	22,50	18,00	16,36	15,00
Lactosa Monohydrat	6,67	16,33	23,19	26,11
Xenluloza vi tinh thể	3,33	8,17	11,60	13,05
Natri croscarmeloza	2,50	2,50	2,50	2,50
Silic dioxit	1,00	1,00	1,00	1,00
Magie stearat	0,75	0,75	0,75	0,75
Ngoài hạt				
Xenluloza vi tinh thể	10,00	10,00	5,00	5,00
Natri croscarmeloza	2,50	2,50	2,50	2,50
Magie stearat	0,75	0,75	0,75	0,75
Khối lượng nạp (mg)	800	1000	1100	1200

Bảng 4. Chế phẩm ví dụ điển hình về các viên nén phối trộn đồng thời chứa sofosbuvir/ledipasvir (được tạo hạt kết hợp hai bước)

	Chế phẩm	% trọng lượng hỗn hợp trong hạt	% trọng lượng viên nén	mg/viên nén
Sofosbuvir Hỗn hợp trong hạt	Sofosbuvir	80	40	400
	Xenluloza vi tinh thể	6	3	30
	Lactosa Monohydrat	6	3	30
	Natri croscarmeloza	4	2	20
	Silic dioxit	3	1,5	15
	Magie stearat	1	0,5	5
	Tổng phụ trong hạt	100	50	500
Ledipasvir Hỗn hợp trong hạt	Hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon	42,4	18	180
	Xenluloza vi tinh thể	43,5	18,5	185
	Natri croscarmeloza	9,4	4	40
	Silic dioxit	3,5	1,5	15
	Magie stearat	1,2	0,5	5
	Tổng phụ trong hạt	100	42,5	425
Ngoài hạt	Xenluloza vi tinh thể	--	5	50
	Natri croscarmeloza	--	2	20
	Magie stearat	--	0,5	5
	Tổng	--	100	1000
Chất bao	Chất bao màng	--	3	30
	Nước tinh khiết	--	--	--

Các hạt này tiếp đó được trộn với chất làm trơn trước khi ép viên nén. Tổng trọng lượng lõi viên nén tạo thành là 1000 mg.

Lớp bao màng của viên nén được tạo ra để làm giảm sự thoái biến quang phân. Viên nén được bao phủ để tăng trọng lượng đích là 3%. Vật liệu bao màng là lớp bao dựa trên rượu polyvinyl. Dạng bào chế viên nén được nêu làm ví dụ được nêu trong bảng 5.

Bảng 5. Ví dụ điển hình về hợp phần của các viên nén chứa hệ phân tán rắn của Ledipasvir và Sofosbuvir

Thành phần	% trọng lượng	Trọng lượng thành phần (mg/viên nén)
Sofosbuvir	40,00	400
Hệ phân tán rắn ledipasvir	18,00	180,0
Lactosa Monohydrat	16,50	165,0
Xenluloza vi tinh thể	18,00	180,0
Natri croscarmeloza	5,00	50,0
Silic dioxit dạng keo	1,00	10,0

Magie Stearat	1,50	15
Tổng trọng lượng của lõi viên nén	100,0	1000,0
Chất bao màng	3,00	30,0
Nước tinh khiết	--	--
Tổng trọng lượng viên nén được bao		1030,0

ii. Viên nén hai lớp

Viên nén bao gồm dạng bào chế đồng thời của hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir và sofosbuvir tinh thể cũng có thể sản xuất dưới dạng viên nén hai lớp, trong đó mỗi hoạt chất ở trong một lớp riêng. Để sản xuất viên nén hai lớp, hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon (1:1) được tạo ra bằng cách hoà tan ledipasvir và copovidon vào trong etanol, và sau đó sấy phun hỗn hợp này. Hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon được sấy phun còn được sấy khô trong thiết bị sấy thứ cấp. Tiếp đó, hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon đã sấy phun được phối trộn với các tá dược. Hỗn hợp này được nghiền và sau đó được phối trộn với chất làm trơn trước khi tạo hạt khô. Hạt ledipasvir được phối trộn với chất làm trơn ngoài hạt. Một cách riêng biệt, dược chất sofosbuvir được phối trộn với các tá dược, và sau đó hỗn hợp này được nghiền và sau đó được phối trộn với chất làm trơn trước khi tạo hạt khô. Hạt sofosbuvir sau đó được phối trộn với chất làm trơn ngoài hạt. Cuối cùng, hỗn hợp bột sofosbuvir và hỗn hợp bột ledipasvir được nén thành lõi viên nén hai lớp. Lõi viên nén hai lớp này sau đó được bao màng trước khi đóng gói. Chế phẩm ví dụ điển hình về viên nén hai lớp chứa hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir và sofosbuvir được thể hiện trong bảng 6. Trong bảng này, hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir:copovidon theo tỷ lệ 1:1.

Bảng 6. Ví dụ điển hình về hợp phần của các viên nén hai lớp chứa hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir và copovidon

Thành phần	% trọng lượng	Khối lượng thành phần (mg/viên nén)
Lớp 1		
Sofosbuvir	33,34	400,0
Lactosa Monohydrat	5,66	68,0
Xenluloza vi tinh thể	7,50	90,0
Natri croscarmeloza	2,00	24,0
Silic dioxit dạng keo	0,50	50,0
Magie Stearat	1,00	12,0
Lớp 2		
Hệ phân tán rắn ledipasvir	15,00	180,0
Lactosa Monohydrat	15,00	180,0
Xenluloza vi tinh thể	17,00	204,0
Natri croscarmeloza	2,50	30,0
Magie Stearat	0,50	6,0
Tổng khối lượng lõi viên nén	100,00	1200

Ví dụ 3: PK, các đặc tính về độ ổn định và độ tan của viên nén chứa một chất ledipasvir và viên nén chứa ledipasvir/sofosbuvir và sự giảm ảnh hưởng của thực phẩm và ảnh hưởng của các chất ức chế axit trong dạ dày

A. Tính sinh khả dụng của viên nén chứa một chất ledipasvir

Một loạt các thử nghiệm *in vivo* đã được thực hiện để đánh giá lợi ích tiềm năng của phương pháp tiếp cận hệ phân tán rắn so với các dạng bào chế thông thường, cũng như để tối ưu hóa hệ phân tán rắn bằng cách xác định loại polyme có lợi nhất và nồng độ polyme tương đối trong hệ phân tán.

Tính sinh khả dụng tương đương đạt được giữa các dạng bào chế bao gồm dạng vô định hình của bazơ tự do (4% trọng lượng, 10 mg viên nén chứa bazơ tự do vô định hình) và dạng bào chế bao gồm muối D tartrat của ledipasvir (5,85% trọng lượng, 10 mg viên nén chứa muối D-tartrat), cả hai đều sử dụng các dạng bào chế thông thường, trong mô hình chó được điều trị trước bằng pentagastrin, như được thể hiện trong bảng 7. Pentagastrin là một polypeptit tổng hợp mà kích thích sự bài tiết của axit dạ dày, pepsin, và yếu tố nội tại.

Bảng 7. Các thông số dược động học (RSD) trung bình của ledipasvir sau khi dùng qua đường miệng viên nén, 25 mg, ở chó săn thỏ (n=6)

Dạng dược chất	Điều trị trước bằng	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₂₄ (nM*giờ)	F (%)
Bazơ tự do vô định hình	Pentagastrin	743 (17)	8028 (22)	71
Muối D-tartrat dạng tinh thể	Pentagastrin	665 (38)	7623 (44)	67

Do các chế phẩm này thể hiện các đặc tính PK tương tự và các đặc tính tách của muối D-tartrat thích hợp hơn ở dạng bazơ tự do vô định hình, dạng bào chế muối D-tartrat dạng tinh thể được chọn để so sánh với các chế phẩm hệ phân tán rắn vô định hình. Đối với những nghiên cứu này, viên nén 30 mg chứa muối D-tartrat dạng tinh thể của ledipasvir và viên nén 30 mg hoặc 90 mg chứa hệ phân tán rắn vô định hình của ledipasvir được sử dụng. Các kết quả được động học ở chó đối với viên nén ledipasvir giải phóng ngay được lựa chọn chứa các hệ phân tán rắn ledipasvir được chỉ ra trong bảng 8.

Bảng 8. Các thông số dược động học (RSD) trung bình của ledipasvir sau khi dùng qua đường miệng các viên nén chứa ledipasvir, chó săn thỏ nhện ăn (n=6)

Polyme	Tỷ lệ Ledipasvir: polyme	Liều lượng (mg)	Điều trị trước bằng	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₂₄ (nM*giờ)	F (%)
Viên nén D-tartrat Ledipasvir dạng tinh thể	N/A	30	Pentagastrin	665 (38)	7623 (44)	67
			Famotidin	154 (44)	1038 (41)	9
		90	Pentagastrin	1831 (28)	18086 (36)	54
			Famotidin	349 (37)	3322 (40)	10
Viên nén chứa Ledipasvir dạng phân tán rắn vô định hình : HPMC	2:1	30	Famotidin	251 (51)	2553 (54)	22
Viên nén chứa Ledipasvir dạng phân tán rắn vô định hình : Copovidon	2:1	30	Famotidin	369 (26)	3383 (36)	30
	1:1		Pentagastrin	983 (22)	10541 (24)	93
	1:1		Famotidin	393 (30)	3930 (20)	35

Polyme	Tỷ lệ Ledipasvir: polyme	Liều lượng (mg)	Điều trị trước bằng	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₂₄ (nM*giờ)	F (%)
	1:1	90	Pentagastrin	1644 (38)	20908 (41)	62
	1:1		Famotidin	740 (24)	7722 (28)	23

So với các dạng bào chế D-tartrat ledipasvir tinh thể, viên nén dạng phân tán rắn vô định hình mà có tính sinh khả dụng cao hơn thì có khả năng biến đổi thấp hơn. Ở những con vật đã được điều trị trước bằng pentagastrin, mức độ phơi nhiễm tăng lên khoảng 40% và sự biến đổi giảm hai lần. Quan trọng hơn ở các con vật được điều trị trước bằng famotidin, tính sinh khả dụng tăng lên đến 3,5 lần so với dạng bào chế viên nén dạng muối D-tartrat.

Hệ phân tán dựa trên copovidon làm tăng tính sinh khả dụng nhiều hơn so với dạng bào chế dựa trên hypromelozơ tương đương (F = 30% và 22%, một cách tương ứng) khi được sấy phun theo tỷ lệ API:polyme bằng 2:1. Tính sinh khả dụng của dạng bào chế dựa trên copovidon còn được tăng cường bằng cách làm tăng phần cát của polyme đến tỷ lệ 1:1, tạo ra tính sinh khả dụng là 35% ở chó được điều trị trước bằng famotidin.

Do hiệu suất *in vivo* được cải thiện và các đặc tính vật lý và độ ổn định chấp nhận được, hỗn hợp của ledipasvir:copovidon ở tỷ lệ 1:1 đã được chọn làm vật liệu sấy phun.

Dạng bào chế chứa các hệ phân tán rắn vô định hình đã chứng minh là có lợi so với các dạng bào chế chứa bazơ tự do vô định hình hoặc muối D-tartrat. Quan sát thấy rằng tính sinh khả dụng của các chế phẩm bazơ tự do vô định hình là tương tự với chế phẩm muối D-tartrat. Dữ liệu bổ sung thể hiện sự giảm về tính sinh khả dụng khi ledipasvir được định lượng bằng các chất ức chế axit dạ dày (famotidin), chỉ ra sự tương tác thuốc-thuốc không thuận lợi trong các chế phẩm vô định hình bazơ tự do và dạng bào chế muối D-tartrat chứa ledipasvir. Hệ phân tán rắn sử dụng phương pháp sấy phun với polyme ưa nước được xác định là có độ ổn định, đặc tính vật lý, và hiệu suất *in vivo* có thể chấp nhận được. Viên nén phân rã nhanh đã được phát triển bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt khô và các tá dược được sử dụng phổ biến. Nghiên cứu về tính sinh khả dụng so sánh các dạng bào chế bao gồm muối D-tartrat với các dạng bào chế bao gồm hệ phân tán rắn vô định hình thể hiện hiệu suất sinh dược lý được cải

thiện và khắc phục được các tương tác thuốc-thuốc bất lợi bằng các liệu pháp ức chế axit được quan sát thấy trong các dạng bào chế muối D-tartrat.

B. Tính sinh khả dụng của viên nén ledipasvir+sofosbuvir

Các kết quả PK đối với sự kết hợp của sofosbuvir với ledipasvir (trong đó ledipasvir là trong hệ phân tán rắn với copovidon theo tỷ lệ 1:1) được thể hiện trong bảng 9, và chứng minh sự thiếu tương tác đáng kể giữa sofosbuvir và ledipasvir.

Bảng 9: Các dữ liệu dược động học đối với sofosbuvir và ledipasvir khi sử dụng một mình hoặc kết hợp sofosbuvir và ledipasvir

Sofosbuvir (n=17)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình Sofosbuvir	Sofosbuvir + Ledipasvir	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	794 (36,4)	1750 (27,8)	229 (191, 276)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	788 (36,6)	1740 (27,8)	230 (191, 277)
C _{max} (ng/mL)	929 (52,3)	1870 (27,9)	221 (176, 278)
Chất chuyển hóa I (n=17)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình Sofosbuvir	Sofosbuvir + Ledipasvir	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	1110 (31,6)	1950 (22,8)	182 (157, 210)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	1060 (32,7)	1890 (22,8)	179 (155, 207)
C _{max} (ng/mL)	312 (38,7)	553 (26,6)	182 (154, 216)
Chất chuyển hóa II (n=17)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình Sofosbuvir	Sofosbuvir + Ledipasvir	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	10900 (17,5)	13000 (16,7)	119 (113, 125)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	10200 (17,9)	12100 (15,5)	119 (113, 126)
C _{max} (ng/mL)	1060 (17,3)	864 (20,1)	81,2 (76,9, 85,8)
Ledipasvir (n=17)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình ledipasvir	Sofosbuvir + Ledipasvir	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	11900 (26,2)	11400 (27,0)	95,7 (92,1, 99,5)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	755 (24,7)	734 (27,0)	96,5 (89,9, 104)
C _{max} (ng/mL)	375 (28,8)	360 (31,2)	95,5 (91,9, 99,1)

Sự phơi nhiễm sofosbuvir trong huyết tương tăng lên ~ 2,3 lần do ledipasvir. Tác dụng của ledipasvir trên sofosbuvir có thể là do sự ức chế của P-gp, trong đó sofosbuvir là một cơ chất đã biết. Sự tăng sofosbuvir không được coi là đáng kể do mức độ phơi nhiễm trong thời gian ngắn và rất ít của nó so với tổng mức phơi nhiễm vật liệu liên quan đến thuốc (drug related material - DRM) (DRM, được tính bằng tổng AUC cho mỗi chất phân tích, được hiệu chỉnh về trọng lượng phân tử). Trên cơ sở tính toán này, AUC của sofosbuvir với ledipasvir chỉ bằng ~ 5,7% so với AUC của DRM. Việc tiếp xúc với chất chuyển hóa II, chất chuyển hóa sofosbuvir tuần hoàn chính, không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng ledipasvir, và chứng minh sự thiếu tương tác đáng kể giữa sofosbuvir và ledipasvir.

C. Làm giảm ảnh hưởng của thực phẩm trong các hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir và các viên nén chứa ledipasvir/sofosbuvir

Chế phẩm thông thường chỉ chứa một mình ledipasvir (không phải là hệ phân tán rắn) đã được chứng minh là bị ảnh hưởng tiêu cực bởi thực phẩm. Bảng 10 tóm tắt các thông số PK của ledipasvir sau khi sử dụng liều đơn của ledipasvir, 30 mg, trong trạng thái nhịn ăn và được ăn. Profin PK của ledipasvir đã bị biến đổi bởi sự có mặt của thực phẩm. Cụ thể, bữa ăn có nhiều chất béo đường như làm chậm mức độ hấp thu ledipasvir, kéo dài T_{max} (T_{max} trung bình là 8 giờ), và giảm sự phơi nhiễm của ledipasvir trong huyết tương (giảm khoảng 45% mỗi lần trong C_{max} , AUC_{last} , và AUC_{inf} trung bình, một cách tương ứng).

Bảng 10: Các thông số PK của ledipasvir trong huyết tương sau khi sử dụng liều đơn của ledipasvir trong trạng thái sử dụng đồng thời với thực phẩm

Thông số PK	Trung bình (%CV)	
	Ledipasvir 30 mg (N=8)	Ledipasvir 30 mg trong trạng thái được ăn (N=8)
C_{max} (ng/mL)	73,1 (50,8)	36,5 (22,6)
T_{max} (giờ)	6,00 (5,00, 6,00)	8,00 (7,00, 8,00)
AUC_{last} (ng.giờ/mL)	1988,2 (58,2)	996,5 (21,6)
AUC_{inf} (ng.giờ/mL)	2415,9 (60,3)	1175,0 (25,3)
$T_{1/2}$ (h)	39,82 (33,15, 41,65)	36,83 (22,19, 49,08)
CL/F (mL/giờ)	17034,5 (58,6)	26917,9 (23,6)
V_z/F (mL)	876546,3 (44,2)	1386469 (24,9)
C_{last} (ng/mL)	6,8 (68,0)	3,1 (42,2)

Bảng 11 thể hiện tỷ lệ giữa GLSM (ledipasvir 30 mg trong trạng thái nhịn ăn/ledipasvir 30 mg trong trạng thái được ăn) đối với mỗi thông số trong các thông số PK ban đầu.

Bảng 11: Đánh giá thống kê các thông số PK của Ledipasvir đối với ảnh hưởng của thực phẩm

	Trị số trung bình bình phương hình học nhỏ nhất (Geometric Least Squares Mean - GLSM)		Tỷ lệ GLSM (được ăn/nhịn ăn) %	90% Khoảng tin cậy
	Ledipasvir 30 mg trong trạng thái được ăn (N=8)	Ledipasvir 30 mg trong trạng thái nhịn ăn (N=8)		
C_{max} (ng/mL)	35,87	65,33	54,90	39,10, 77,08
AUC_{last} (ng.giờ/mL)	977,76	1724,28	56,71	38,87, 82,73
AUC_{inf} (ng.giờ/mL)	1143,64	2058,78	55,55	36,88, 83,67

Thời gian bán thải trung bình tương tự của ledipasvir được quan sát độc lập với việc sử dụng trong các trạng thái nhịn ăn hoặc được ăn ($t_{1/2}$ là 39,82 giờ trong trạng thái nhịn ăn so với 36,83 giờ trong trạng thái được ăn) chỉ ra rằng thực phẩm đã làm giảm tính sinh khả dụng của ledipasvir do làm giảm độ tan và/hoặc mức độ hấp thụ của nó.

Do ledipasvir đã được chứng minh là bị ảnh hưởng bất lợi bởi thực phẩm, nên chế phẩm chứa cả sofosbuvir và ledipasvir (dưới dạng hệ phân tán rắn trong copovidon (1:1)) được thử nghiệm đối về ảnh hưởng của thực phẩm. Những kết quả này được thể hiện trong bảng 12. Thực phẩm làm chậm tốc độ hấp thu của sofosbuvir (T_{max} trung bình: 1,00 so với 2,00 giờ) chỉ với sự biến đổi vừa phải về tính sinh khả dụng, như được minh chứng là tăng lên 2 lần hoặc ít hơn trong khi phơi nhiễm trong huyết tương với chất chuyển hóa sofosbuvir và sofosbuvir I. Đối với chất chuyển hóa sofosbuvir II, C_{max} thấp hơn khoảng từ 20 đến 30% khi dùng sofosbuvir với thực phẩm mà không có sự thay đổi AUC. %GMR và 90% CI có liên quan (được điều trị trong trạng thái được ăn/nhịn ăn) đối với AUC của chất chuyển hóa sofosbuvir II trong các giới hạn tương đương từ 70% đến 143%. Vì sự giảm C_{max} của chất chuyển hóa sofosbuvir II là

vừa phải và các thông số AUC đáp ứng các tiêu chí tương đương, nên ảnh hưởng của thực phẩm đối với chất chuyển hóa sofosbuvir II không được coi là đáng kể.

Sự phơi nhiễm ledipasvir trong huyết tương tương tự (AUC và C_{max}) đạt được khi sử dụng ledipasvir trong trạng thái nhịn ăn hoặc được ăn. %GMR và 90% CI có liên quan (được điều trị trong trạng thái được ăn/nhịn ăn) trong các giới hạn tương đương từ 70 đến 143%. Trong khi ảnh hưởng “bất lợi” của thực phẩm được quan sát trước đó đối với ledipasvir khi được dùng một mình (dưới dạng bazơ tự do vô định hình, không phải là hệ phân tán rắn), dược động học của ledipasvir (hệ phân tán rắn vô định hình; copovidon (1:1)) được sử dụng kết hợp với sofosbuvir không bị biến đổi bởi thực phẩm. Như vậy, sự kết hợp của sofosbuvir và ledipasvir có thể được sử dụng mà không liên quan đến thực phẩm.

Bảng 12: Dữ liệu dược động học cho các chất chuyển hóa sofosbuvir, sofosbuvir I và II, và Ledipasvir khi sử dụng viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir ở trạng thái nhịn ăn hoặc với bữa ăn có lượng chất béo vừa phải hoặc với bữa ăn giàu calo/nhiều chất

béo

Sofosbuvir (n=29)			
Trị số trung bình (%CV)	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhịn ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn có lượng chất béo vừa phải	% GMR (90% CI) [Lượng chất béo vừa phải/Trạng thái nhịn ăn]
AUC_{inf} (ng.giờ/mL)	1520 (39,5)	2860 (33,4)	195 (176, 216)
AUC_{last} (ng.giờ/mL)	1520 (39,7)	2850 (33,5)	195 (176, 216)
C_{max} (ng/mL)	1240 (49,6)	1520 (39,8)	126 (109, 147)
	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhịn ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn giàu calo/nhiều chất béo	GMR (90% CI) [Nhiều chất béo/Trạng thái nhịn ăn]
AUC_{inf} (ng.giờ/mL)	1520 (39,5)	2570 (34,0)	179 (162, 198)
AUC_{last} (ng.giờ/mL)	1520 (39,7)	2550 (34,6)	178 (161, 198)
C_{max} (ng/mL)	1240 (49,6)	1350 (42,5)	115 (99,0, 134)

Chất chuyển hóa sofosbuvir I (n=29)			
Trị số trung bình (%CV)	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn có lượng chất béo vừa phải	% GMR (90% CI) [Lượng chất béo vừa phải/Trạng thái nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	1520 (42,0)	2520 (21,4)	177 (163, 192)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	1470 (43,3)	2460 (21,8)	180 (164, 196)
C _{max} (ng/mL)	352 (42,7)	495 (22,2)	151 (136, 167)
	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn giàu calo/nhiều chất béo	GMR (90% CI) [Nhiều chất béo/Nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	1520 (42,0)	2550 (22,2)	181 (166, 196)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	1470 (43,3)	2500 (22,5)	184 (168, 201)
C _{max} (ng/mL)	352 (42,7)	501 (26,8)	154 (139, 171)
Chất chuyển hóa sofosbuvir II (n=29)			
Trị số trung bình (%CV)	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn có lượng chất béo vừa phải	% GMR (90% CI) [Lượng chất béo vừa phải/Nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	11800 (23,0)	13800 (17,7)	117 (112, 123)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	11300 (23,4)	12900 (18,2)	114 (108, 121)
C _{max} (ng/mL)	865 (26,6)	700 (19,5)	81,5 (75,6, 87,9)
	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn giàu calo/nhiều chất béo	GMR (90% CI) [Lượng chất béo cao/Trạng thái nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	11800 (23,0)	12900 (18,5)	112 (107, 118)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	11300 (23,4)	12100 (20,1)	110 (103, 116)
C _{max} (ng/mL)	865 (26,6)	600 (22,9)	70,2 (65,0, 75,8)

Ledipasvir (n=29)			
Trị số trung bình (%CV)	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn có lượng chất béo vừa phải	% GMR (90% CI) [Lượng chất béo vừa phải/Trạng thái nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	10600 (57,2)	10600 (35,6)	115 (99,4, 134)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	8600 (53,8)	8650 (32,1)	114 (98,0, 133)
C _{max} (ng/mL)	324 (44,8)	319 (24,8)	109 (93,5, 126)
	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Trạng thái nhin ăn	Viên nén chứa Sofosbuvir/Ledipasvir Bữa ăn giàu calo/ nhiều chất béo	GMR (90% CI) [Lượng chất béo cao/Trạng thái nhin ăn]
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	10600 (57,2)	9220 (36,1)	103 (88,5, 119)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	8600 (53,8)	7550 (33,9)	104 (88,8, 121)
C _{max} (ng/mL)	324 (44,8)	255 (25,9)	88,2 (75,8, 103)

D. Làm giảm tác dụng của các chất ức chế axit dạ dày trong viên nén chứa ledipasvir/sofosbuvir

Ledipasvir, 30 mg, sử dụng một mình trong cả chế phẩm thông thường (dưới dạng muối D-tartrat) và hệ phân tán rắn đã được chứng minh là có sự giảm tính sinh khả dụng khi được dùng với một số chất ức chế axit dạ dày; đáng kể nhất là chất ức chế bơm proton (PPI's, ví dụ, omeprazol), nhưng cũng bao gồm các chất đối kháng histamin-2 (H2RA's, ví dụ, famotidin, không bao gồm dữ liệu). Bảng 12A tóm tắt các thông số PK của ledipasvir sau khi sử dụng các viên nén một chất chứa ledipasvir thông thường, 30 mg, viên nén ledipasvir có dạng hệ phân tán rắn (ledipasvir:copovidon 1:1), 30 mg, và viên nén sofosbuvir/ledipasvir FDC (90 mg hệ phân tán rắn ledipasvir chứa copovidon 1:1) có và không có omeprazol. Tính sinh khả dụng của ledipasvir ở dạng viên nén một chất đã giảm khoảng 2 lần khi dùng chung với omeprazol; tuy nhiên, việc sử dụng ledipasvir như một phần của viên nén sofosbuvir/ledipasvir FDC với omeprazol không làm giảm đáng kể mức độ phơi nhiễm với ledipasvir (AUC và C_{max}) so với khi dùng viên nén sofosbuvir/ledipasvir FDC mà không có omeprazol.

Bảng 12A. Dữ liệu dược động học đối với ledipasvir khi sử dụng viên nén một chất chứa ledipasvir hoặc viên nén sofosbuvir/ledipasvir có và không có omeprazol

Ledipasvir, chế phẩm thông thường (N = 10)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình Ledipasvir	Ledipasvir + Omeprazol	%GMR (90%CI)
AUC _{tau} (ng.giờ/mL)	1640 (18,5)	865 (37,7)	50,7 (43,4, 59,3)
C _{max} (ng/mL)	99,0 (20,1)	51,2 (39,2)	49,7 (41,7, 59,1)
C _{tau} (ng/mL)	52,2 (22,1)	28,3 (36,0)	52,4 (44,3, 61,9)
Ledipasvir, hệ phân tán rắn (N = 17)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình ledipasvir	Ledipasvir + Omeprazol	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	2140 (38,8)	1300 (50,7)	58,5 (48,3, 70,8)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	1850 (33,5)	1070 (45,5)	56,3 (46,4, 68,3)
C _{max} (ng/mL)	64,8 (32,9)	36,2 (55,9)	52,2 (41,4, 65,9)
Ledipasvir, SOF/LDV FDC (N = 16)			
Trị số trung bình (%CV)	Một mình SOF/LDV FDC	SOF/LDV FDC + Omeprazol	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	7990 (66,2)	6660 (51,8)	96,0 (66,5, 139)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	7160 (65,8)	5700 (51,8)	92,5 (64,8, 132)
C _{max} (ng/mL)	242 (68,6)	176 (51,1)	89,1 (60,9, 130)

E. Độ tan của viên nén chứa ledipasvir/sofosbuvir

Các nghiên cứu về độ tan được tiến hành để so sánh các viên nén sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg (ledipasvir:copovidon (1:1)). Viên nén chứa sofosbuvir/Ledipasvir (Lô 1 đến 5) biểu hiện lớn hơn 85% sofosbuvir (Fig. 5) và ledipasvir (Fig. 6) được hòa tan trong thời gian 30 phút đối với cả hai dạng bào chế viên nén. Những kết quả này được thể hiện trên các hình vẽ FIG. 5 và FIG.6.

Ví dụ 4: Độ ổn định của dạng bào chế đồng thời sofosbuvir/ledipasvir

Khả năng tương thích của dược chất dạng tinh thể khan chứa sofosbuvir được đánh giá bằng hệ phân tán rắn ledipasvir:copovidon. Hỗn hợp phối trộn của hệ phân tán rắn sofosbuvir và ledipasvir:copovidon (1:1) được điều chế theo một tỷ lệ đại diện cho viên nén chứa sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg cuối cùng. Hỗn hợp phối trộn được ép thành các viên tròn và được đặt trong các buồng ổn định ở nhiệt độ 40°C/RH 75% và nhiệt độ 60°C/độ ẩm môi trường và được thử nghiệm sau thời gian hai và bốn

tuần bảo quản trong lọ nhỏ bằng thủy tinh mở. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 13 chỉ ra rằng không có sự thoái biến đối với sofosbuvir hoặc ledipasvir, chứng minh khả năng tương thích về mặt hóa học của sofosbuvir và hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir:copovidon với nhau.

Bảng 13: Nồng độ và hàm lượng tạp chất của sofosbuvir và hỗn hợp phối trộn của hệ phân tán rắn bao gồm ledipasvir:copovidon được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/RH 75% và nhiệt độ 60°C

Điều kiện	Thời gian (tuần)	Ledipasvir		Sofosbuvir	
		Nồng độ (%)	Tổng hàm lượng tạp chất (%)	Nồng độ (%)	Tổng hàm lượng tạp chất (%)
45°C/RH 75%	0	98,8	0,0	102,9	0,4
	2	96,9	0,0	101,6	0,3
	4	97,1	0,0	100,5	0,2
60°C	0	98,8	0,0	102,9	0,4
	1	99,2	0,0	102,4	0,3
	2	99,6	0,0	103,2	0,3
	4	98,9	0,0	102,8	0,2

Ví dụ 5: Hiệu quả của việc điều trị bằng Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirin ở bệnh nhân nhiễm HCV

Bệnh nhân nhiễm HCV được điều trị bằng sự kết hợp của sofosbuvir, ledipasvir, và ribavirin hoặc sự kết hợp của sofosbuvir và ribavirin. Bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu bao gồm bệnh nhân chưa qua điều trị, tức là chưa được điều trị bệnh nhiễm HCV trước đó và bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị, tức là trước đó đã được điều trị bệnh nhiễm HCV nhưng không đáp ứng với việc điều trị. Các liều lượng chuẩn (ví dụ, 90 mg ledipasvir, 400 mg sofosbuvir, và 1000 mg ribavirin) được đưa ra đối với mỗi loại thuốc cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 12 tuần. Trong quá trình điều trị, ARN của HCV được xác định, và đáp ứng virus bền vững (SVR) được xác định sau khi ngừng phương pháp điều trị. Qua bốn tuần điều trị, hầu hết tất cả bệnh nhân đã đạt được số đo ARN của HCV thấp hơn giới hạn phát hiện (LOD bằng 15 IU/mL), và vào cuối giai đoạn điều trị, 100% bệnh nhân đạt được mức ARN của HCV thấp hơn LOD (Bảng 14).

Bảng 14: Bệnh nhân có ARN của HCV thấp hơn giới hạn phát hiện theo thời gian.

	Sofosbuvir + Ribavirin		Sofosbuvir + Ribavirin + Ledipasvir	
	Chưa qua điều trị (n = 25)	Không đáp ứng với việc điều trị (n = 10)	Chưa qua điều trị (n = 25)	Không đáp ứng với việc điều trị (n = 9)
Tuần 1	32%	10%	44%	0%
Tuần 2	68%	70%	88%	44%
Tuần 4	100%	100%	100%	89%
Cuối giai đoạn điều trị	100%	100%	100%	100%

Ngạc nhiên là, 100% bệnh nhân tiếp nhận sự kết hợp của sofosbuvir, ledipasvir, và ribavirin đạt được đáp ứng virus bền vững ở thời điểm bốn và mười hai tuần sau khi điều trị. Ngược lại, chỉ 88% bệnh nhân chưa qua điều trị và 10% bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị bằng sự kết hợp của sofosbuvir và ribavirin đạt được SVR ở thời điểm bốn tuần sau điều trị, và chỉ 84% bệnh nhân chưa qua điều trị và 10% bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị được điều trị bằng sự kết hợp của sofosbuvir và ribavirin đạt được SVR ở thời điểm mười hai tuần sau khi điều trị (Bảng 15).

Bảng 15: Đáp ứng virus bền vững

	Sofosbuvir + Ribavirin		Sofosbuvir + Ribavirin + Ledipasvir	
	Chưa qua điều trị (n = 25)	Không đáp ứng với việc điều trị (n = 10)	Chưa qua điều trị (n = 25)	Không đáp ứng với việc điều trị (n = 9)
SVR4	88%	10%	100%	100%
SVR12	84%	10%	100%	100%

Các kết quả này được mô tả bằng đồ thị như trên các hình vẽ từ Fig. 7A đến Fig.7D và chứng tỏ rằng việc bổ sung ledipasvir trong chế độ điều trị tạo ra 100% SVR ở các tuần 4 và 12. Ví dụ 9, dưới đây, thể hiện các kết quả tương tự thu được bằng các chế độ điều trị là ít hơn mười hai tuần (tức là, các chế độ điều trị ở khoảng 8 hoặc 6 tuần), và các kết quả tương tự thu được bằng các chế độ điều trị bằng sofosbuvir và ledipasvir mà không bổ sung ribavirin.

Ví dụ 6. Độ ổn định của các viên nén kết hợp liều cố định SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg

Ví dụ này tóm tắt độ ổn định hóa lý của các viên nén kết hợp liều cố định được bao màng màu xanh da trời (FDC) chứa sofosbuvir được bao gói (SOF) 400 mg/ledipasvir 90 mg ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (RH) và 40°C/RH 75% đóng vai trò làm chất hút ẩm. Phần ledipasvir trong viên nén chứa ledipasvir:copovidon theo tỷ lệ 1:1. Ngoài ra, độ ổn định vật lý và hóa học của viên nén SOF/ledipasvir FDC được đánh giá ở nhiệt độ 40°C/RH 75% trong điều kiện mở trong thời gian cho đến 4 tuần.

Các đặc tính hóa lý được đánh giá bao gồm hình thái bên ngoài, tính hiệu lực, sự tạo thành chất phân rã, tốc độ hòa tan và hàm lượng nước. Độ ổn định vật lý của viên nén khi không có chất hút ẩm được đánh giá sau thời gian 24 tuần bằng cách sử dụng phép nghiên cứu phổ FT-Raman và phương pháp đo nhiệt lượng quét vi sai được điều biến (mDSC).

Viên viên FDC được bao màng màu xanh da trời chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg biểu hiện độ ổn định thích hợp ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75% cho đến 24 tuần với sự có mặt của 0, 1 và 3 g chất hút ẩm. Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về tính hiệu lực, hàm lượng tạp chất hoặc tốc độ hòa tan. Tuy nhiên, chất giảm cấp quang hóa ledipasvir có mặt ở mức 0,1% trong tất cả các điều kiện. Phép phân tích FT-Raman đối với các viên nén được bảo quản khi không có chất hút ẩm mà không phát hiện thấy sự kết tinh sau thời gian 24 tuần.

Phương pháp và nguyên liệu

Các nguyên liệu

Bảng 16 liệt kê các đặc tính hóa lý đối với dược chất SOF và hệ phân tán rắn ledipasvir được sử dụng để tạo ra các viên nén. Lượng dược chất SOF và hệ phân tán rắn ledipasvir được điều chỉnh dựa trên hàm yếu tố hàm lượng thuốc tương ứng của chúng (DCF) với sự điều chỉnh đồng thời về lượng lactoza monohydrat. DCF được sử dụng cho SOF và bột phân tán rắn ledipasvir, 50% trọng lượng là 0,997 và 0,497 (0,994 khi được điều chỉnh đối với lượng của copovidon), một cách tương ứng.

Bảng 16. Các đặc tính hóa lý của dược chất SOF và hệ phân tán rắn ledipasvir, 50% trọng lượng, bột khối được sử dụng để tạo ra viên nén FDC được bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg

Hoạt chất	Dạng tinh thể	Thử nghiệm bằng HPLC (%)	Các tạp chất (%)	Yếu tố hàm lượng thuốc	Hàm lượng nước theo Fischer (%)	Cỡ hạt (μm)		
						d10	d50	d90
SOF	Dạng khan II	99,8	0,1	0,996	0,1	3	10	29
Hệ phân tán rắn ledipasvir, 50% trọng lượng, bột khối	Dạng vô định hình	49,7	0,2	0,497	1,09	5	22	44

Thiết bị

Thiết bị ban đầu được sử dụng để bào chế viên nén FDC được bao màng chứa SOF 400 mg/Ledipasvir 90 mg bao gồm máy trộn V 12 qt., máy nghiền sàng (Comil 197S, Quadro, Waterloo, Canada) được lắp lưới sàng được mài 0,094, máy nén con lăn/thiết bị tạo hạt (MiniPactor, Gerteis, Jona, Switzerland) được lắp lưới sàng nghiền 1,0 mm và kết cấu tron/kết cấu con lăn tron, máy ép viên nén quay có 12 trạm (XM-12, Korsch, Berlin, Germany), và máy bao viên nén (LabCoat, O'Hara Technologies Inc., Ontario, Canada). Dụng cụ tạo viên nén dạng hình thoi (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., McKeesport, PA, USA) bao gồm máy đột lỗ kiểu chữ D lỗ tiêu chuẩn, hình thoi có đường kính bằng 0,7650 in $\varnothing$ x 0,4014 in $\varnothing$ (19,43 mm x 10,20 mm). Máy bao màng hình chảo được đục lỗ 15 in $\varnothing$ được sử dụng để bao lõi của viên nén.

Đóng bình chứa

Viên nén FDC chứa sofosbuvir/ledipasvir được đóng gói vào các chai polyetylen (HDPE) 100mL có tỷ trọng thể tích lớn màu trắng. Mỗi chai chứa 30 viên nén và hộp hoặc gói nhỏ chứa 0, 1 hoặc 3 g chất hút ẩm silicagel và nguyên liệu bao gói polyeste. Mỗi chai có kèm một nắp có ren chống trẻ em màu trắng, có đường ren liên tục cùng với một lớp lót được tráng nhôm, được gắn bằng cảm ứng.

Các chai đã lựa chọn được để mở và được bao gói khi chưa có chất hút ẩm để đánh giá độ ổn định vật lý và hóa học ở nhiệt độ 40°C/RH 75% trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm tăng cao.

Thiết kế nghiên cứu chung

Trạng thái rắn và độ ổn định hóa học của lô đã đóng chai được đánh giá theo các mô hình sau đây:

- 1) Ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75% như một chức năng của chất hút ẩm. Các mẫu được bảo quản trong điều kiện kín tối thiểu là 24 tuần.
- 2) Ở nhiệt độ 40°C/RH 75% trong điều kiện mở trong tối đa 4 tuần.

Các mẫu được hút ra ở thời điểm định trước. Thử nghiệm về độ ổn định hóa học đối với hình thái bên ngoài, tính hiệu lực, sự hình thành chất phân rã, tốc độ hòa tan và hàm lượng nước được tiến hành. Thử nghiệm về độ ổn định vật lý khác để theo dõi sự kết tinh hiệu quả và sự tách pha được tiến hành.

Đánh giá độ ổn định vật lý

Các thử nghiệm về độ ổn định vật lý bao gồm hình thái bên ngoài và FT-Raman. Việc đánh giá bằng mắt được thực hiện trên các viên bao màng đã được nén để xác định sự thay đổi về màu sắc viên nén và độ nguyên vẹn của chất bao. Phép nghiên cứu phổ FT-Raman được sử dụng để phát hiện ledipasvir tinh thể hiệu quả (Dạng III) trong các viên nén được bao màng.

Viên nén được đánh giá bằng mắt thường các thay đổi về hình thái bên ngoài ở tất cả các thời điểm và điều kiện bảo quản. Ngược lại, FT-Raman chỉ được thực hiện trên các viên nén có 0g chất hút ẩm ở thời điểm 24 tuần (25°C/RH 60% và 40°C/RH 75%).

Hình thái bên ngoài

Ở tất cả các thời điểm viên nén được kiểm tra về độ nguyên vẹn về mặt vật lý (tức là, màu sắc, hình dạng, độ nguyên vẹn của chất bao và hình dập nổi).

FT-Raman

Tiến hành thử nghiệm FT-Raman. Viên nén FDC được bao màng chứa SOF/ledipasvir 24-tuần được bảo quản trong các vật chứa kín ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75% được phân tích bằng cách sử dụng phép nghiên cứu phổ FT-Raman để phát hiện sự tạo thành của ledipasvir tinh thể (Dạng III). Tóm lại, lớp bao từ các viên nén được loại bỏ một cách cẩn thận bằng cách sử dụng dao Xacto™ sau đó nghiên

viên nén trong cối và chày. Bột viên nén tiếp đó được đóng gói vào các cốc và phổ được thu bằng cách sử dụng phương pháp hình học tán xạ ngược.

Đánh giá độ ổn định hóa học

Tiến hành các thử nghiệm về độ ổn định hóa học bao gồm bước xác định hàm lượng nước bằng Karl Fischer (KF), tính hiệu lực, sự tạo thành tạp chất/sản phẩm phân rã và tốc độ hòa tan.

Hàm lượng nước KF

Hàm lượng nước được báo cáo đối với viên nén FDC được bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg sau USP <921>.

Tính hiệu lực và sự hình thành tạp chất/chất phân rã bằng UPLC

Tính hiệu lực và sự hình thành sản phẩm phân rã của các viên nén FDC được bao màng chứa SOF/ledipasvir được đánh giá bằng cách phân tích dung dịch mẫu composit gồm 10 viên nén theo STM-2542 [5]. Nồng độ chuẩn tham chiếu cho SOF và ledipasvir là 2,0 mg/mL và 0,45 mg/mL, một cách tương ứng. Nồng độ và hàm lượng sản phẩm phân rã SOF và ledipasvir được xác định bằng UPLC bằng cách sử dụng chuẩn tham chiếu bên ngoài và chuẩn hóa vùng ở bước sóng bằng 262 nm và 325 nm, một cách tương ứng.

Phương pháp hòa tan

Thử nghiệm độ tan được tiến hành trên các viên nén FDC được bao màng SOF/ledipasvir. Thiết bị hòa tan USP loại 2 được sử dụng với 900ml môi trường hòa tan và tốc độ cánh khuấy là 75 vòng/phút. Môi trường hòa tan này là 1,5% polysorbate 80 trong 10 mM dung dịch đệm kali phosphat ở độ pH=6,0 và nhiệt độ được duy trì ở 37°C trong khoảng thời gian thử nghiệm. Mức SOF và ledipasvir được giải phóng là hàm theo thời gian được kiểm tra bằng UPLC sử dụng sự chuẩn hóa vùng và chuẩn tham chiếu bên ngoài ở bước sóng 250 nm.

CÁC KẾT QUẢ

A. Độ ổn định vật lý

A1. Hình thái bên ngoài

Các mẫu ở tất cả các điều kiện ổn định và các mức chất hút ẩm được đánh giá bằng mắt thường cho tất cả các thời điểm và nhận thấy có sự tương đồng với các viên nén được bao màng có dạng hình thoi, màu xanh da trời.

A2. FT-Raman

Phép phân tích FT-Raman được thực hiện trên bột được chiết từ các viên nén được bảo quản trong điều kiện không có chất hút ẩm sau thời gian 24 tuần. Các tính toán theo % độ kết tinh bằng cách sử dụng mô hình PLS không cho thấy dấu hiệu của ledipasvir tinh thể (Dạng III) cao hơn LOD 3% ở một trong hai điều kiện bảo quản. Điều này phù hợp với mẫu ban đầu ($t = 0$) trong đó ledipasvir (Dạng III) cũng thấp hơn LOD. Phổ từ các mẫu đã chọn được đưa vào biểu đồ, từ 1577 cm^{-1} đến 1514 cm^{-1} với đường chuẩn được điều chỉnh nhân tạo cho rõ ràng. Vùng này là trong một trong bốn vùng phổ được sử dụng để ước tính % ledipasvir (Dạng III) trong viên nén bằng mô hình PLS.

Hai phổ đỉnh (được dùng làm tiêu chuẩn trong mô hình PLS), trong biểu đồ, là từ các viên nén được khía có 10% trọng lượng và 3% trọng lượng của ledipasvir tinh thể (Dạng III). Hai phổ tiếp theo đại diện cho các viên nén đã nén được bảo quản trong thời gian 24 tuần ở nhiệt độ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ và $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$. Phổ cuối cùng biểu thị điểm thời gian ban đầu ($t = 0$). Ledipasvir (Dạng III) có đỉnh riêng biệt ở 1552 cm^{-1} , mà có thể được quan sát một cách rõ ràng trong các viên nén được khía có cường độ tăng từ 3% đến 10%. Cường độ trong vùng này đối với các mẫu đã nén được bảo quản trong thời gian 24 tuần không tăng so với mẫu $t = 0$, cho thấy độ kết tinh không thay đổi. Ledipasvir (Dạng III) trong mẫu $t = 0$ và mẫu 24 tuần dưới đây có trong các viên nén được khía có 3% ledipasvir dạng III, giới hạn phát hiện hiện tại cho kỹ thuật phân tích này.

B. Độ ổn định hóa học

B.1. Hàm lượng nước KF

Hàm lượng nước của các mẫu đã nén được bảo quản trong thời gian 4 tuần trong điều kiện mở được tăng lên từ 2,28% đến 5,23%. Hàm lượng nước của các mẫu đã nén được bảo quản ở nhiệt độ $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$ giảm xuống 1,91%, 1,58%, và 1,65% lần lượt đối với các viên nén không có chất hút ẩm, có 1g chất hút ẩm, và có 3g chất hút ẩm. Ở nhiệt độ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$, hàm lượng nước giảm xuống 2,03%, 1,79%, và 1,46% lần lượt đối với các viên nén không có chất hút ẩm, có 1g chất hút ẩm, và có 3g chất hút ẩm.

B.2. Tính hiệu lực và sự hình thành sản phẩm phân rã/tạp chất

Tính hiệu lực và hàm lượng tạp chất/sản phẩm phân rã đối với các viên nén FDC được bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg được xác định ở nhiệt độ $25^{\circ}\text{C}/\text{RH}$

60% và 40°C/RH 75%. Phổ sắc ký điển hình của các mẫu ổn định được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/RH 75% được thu lại. Các dữ liệu thể hiện rằng SOF và ledipasvir giữ được độ ổn định hóa học trong các viên nén FDC bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg được bảo quản trong thời gian 24 tuần ở 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75%. Nồng độ ghi nhãn đối với SOF và ledipasvir được giữ không thay đổi ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75%.

Độ tan

Các profin độ tan của SOF và ledipasvir trong viên nén FDC được bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg được thu lại. Ở thời điểm 24 tuần, các viên nén có độ tan nằm trong khoảng từ 99% đến 100% ở thời điểm 45 phút đối với SOF, và nằm trong khoảng 99% và 98% đối với ledipasvir ở cả nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75% đối với tất cả mức chất hút ẩm được thử nghiệm.

Từ phần mô tả trên, ví dụ này cho thấy rằng các viên nén FDC bao màng chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg có độ ổn định thích hợp ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 40°C/RH 75% cho đến 24 tuần khi có 0, 1, và 3g chất hút ẩm. Ngoài ra, ledipasvir tinh thể (Dạng III) không được phát hiện bằng phép phân tích FT-Raman sau thời gian 24 tuần bảo quản.

Ví dụ 7. Phát triển dạng bào chế của viên nén kết hợp liều cố định (FDC) chứa SOF 400 mg/Ledipasvir 90 mg

Ví dụ này cho thấy sự phát triển của viên nén kết hợp liều cố định (FDC) chứa SOF 400 mg/ledipasvir 90 mg bao gồm ledipasvir:copovidon (1:1). Dự kiến sẽ có những khó khăn với sự phát triển như vậy, một trong số đó là độ chảy của bột kém được dự kiến và các vấn đề liên quan đến sự phối trộn không đồng nhất, dựa trên các dạng bào chế hiện có của từng chất riêng rẽ.

Ba dạng bào chế viên nén, gồm (1) dạng bào chế viên nén được tạo hạt đồng thời một lớp, (2) dạng bào chế viên nén được đồng trộn lẫn một lớp và (3) dạng bào chế viên nén hai lớp. Trong tất cả các dạng bào chế, SOF là dạng tinh thể khan II và ledipasvir là ở dạng hệ phân tán rắn vô định hình (ledipasvir:copovidon (1:1)).

Dạng bào chế (1) thường có nguy cơ tương tác thuốc-thuốc cao nhất nhưng lại tiết kiệm chi phí nhất trong quá trình sản xuất. Mặc dù vậy, dạng bào chế phẩm hai lớp (3) được cho là có nguy cơ tương tác thuốc-thuốc thấp nhất.

Hiệu suất hòa tan của các dạng bào chế được thử nghiệm trong môi trường hòa tan bao gồm dung dịch đệm phosphat 10 mM ở độ pH=6,0 (Tween® 80 1,5%). Như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig. 8A đến Fig. 8B, cả ba dạng bào chế đều có hiệu suất hòa tan có thể so sánh được, tương tự với hiệu suất hòa tan của các đối chứng một chất.

Hiệu suất dược động học (pharmacokinetic - PK) của mỗi dạng bào chế cũng được thử nghiệm. Nồng độ của SOF/ledipasvir trong huyết tương sau khi dùng qua đường miệng các viên nén SOF/ledipasvir FDC và các viên nén đối chứng ở chó nhện ăn (100 mg/22,5 mg được cố định/chó). Bảng 17 dưới đây thể hiện các kết quả PK.

Bảng 17. Hiệu suất dược động học của các dạng bào chế ở chó được điều trị trước bằng famotidin

Tổng trọng lượng viên nén /dạng bào chế	Điều trị bằng	SOF		Ledipasvir	
		AUC _{0-t} (ng*giờ/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng*giờ/mL)	C _{max} (ng/mL)
Viên nén SOF đối chứng + viên nén Ledipasvir SD	Famotidin	314 ± 207	503 ± 363	3260 ± 1312	345 ± 132
Một lớp, được tạo hạt đồng thời	Famotidin	501 ± 249	729 ± 434	3236 ± 730	333 ± 56
Một lớp, được phối trộn đồng thời	Famotidin	483 ± 406	652 ± 527	4208 ± 2216	444 ± 215
Hai lớp	Famotidin	283 ± 193	288 ± 201	4,712 ± 2,270	421,7 ± 203,7

Dựa trên các kết quả này, viên nén một lớp được tạo hạt đồng thời được lựa chọn cho phép phân tích tiếp theo. Hợp phần của dạng bào chế này được nêu trong bảng 18.

Bảng 18. Hợp phần của các viên nén FDC chứa SOF 400 mg/Ledipasvir 90 mg

Hợp phần	% trọng lượng
Trong hạt	
SOF	40,00%
Ledipasvir SD	18,00%
Dòng nhanh lactoza 316	16,50%
MCC 101	8,00%
Croscarmellose	2,50%
Silic dioxide	1,00%
Magie Stearat	0,75%
Ngoài hạt	
MCC 101	10,00%
Croscarmellose	2,50%
Magie stearat	0,75%
Tổng khối lượng nạp đầy của lõi viên nén (mg)	1000
Chất bao	
85F13912 màu cam Opadry II	3,0%
Nước	Vừa đủ

Nghiên cứu lâm sàng về tính sinh khả dụng được tiến hành với dạng bào chế này, với các viên nén một chất làm đối chứng, ở 24 bệnh nhân khỏe mạnh trong trạng thái nhịn ăn. Các kết quả được thể hiện trong bảng 19.

Bảng 19. Tính sinh khả dụng của các viên nén kết hợp liều cố định SOF/ledipasvir và các viên nén một chất

Tổng khối lượng viên nén /Dạng bào chế	Liều (mg)	SOF		Ledipasvir	
		AUC _{inf} (ng*giờ/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*giờ/mL)	C _{max} (ng/mL)
Viên nén SOF đối chứng một chất + viên nén chứa Ledipasvir SD	SOF 400 mg Ledipasvir 90 mg	11900 (23,5)	764 (27,3)	9620 (45,6)	314 (40,5)
Viên nén FDC chứa SOF/Ledipasvir		12500 (23,1)	784 (36,2)	9570 (46,6)	314 (45,2)

Do đó, các kết quả này cho thấy rằng các viên nén kết hợp liều cố định chứa SOF/ledipasvir (được tạo hạt đồng thời) và các viên nén một chất là tương đương về mặt sinh học.

Ví dụ 8. Nghiên cứu về độ tan đối với ledipasvir vô định hình

Ví dụ này kiểm tra các đặc tính hóa lý của các dạng ledipasvir khác nhau, bao gồm bazơ tự do vô định hình và tinh thể, solvat, và muối, liên quan đến độ tan.

A. Vật liệu và phương pháp

Profin pH-độ tan

Độ tan trong nước của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình được xác định trong khoảng độ pH nằm trong khoảng 1 đến 10. Ledipasvir rắn dư được bổ sung vào dung dịch nước được điều chỉnh độ pH (được chuẩn độ bằng HCl hoặc NaOH) và được khuấy trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, huyền phù được lọc qua đầu lọc của ống tiêm chứa xenluloza tái sinh. Trị số pH của dịch nổi bề mặt được đo, và dịch nổi bề mặt được pha loãng thích hợp với 50:50 H₂O+ TFA:ACN 0,1% và được kiểm tra hàm lượng ledipasvir bằng phương pháp HPLC-UV.

Độ tan trong môi trường ruột được mô phỏng

Độ tan của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình được đánh giá trong ba loại dịch ruột được mô phỏng ở độ pH=6,5 hoặc độ pH=5,0; và hỗn hợp lexithin và muối mật ruột mô phỏng (SIBLM), độ pH=6,4. Ledipasvir rắn dư được bổ sung vào các SIF tương ứng và được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, huyền phù tạo thành được lọc qua bộ lọc ống tiêm xenluloza tái sinh. Dịch nổi bề mặt tiếp đó được

pha loãng thích hợp với 50:50 H₂O+ TFA: ACN 0,1% và được kiểm tra hàm lượng ledipasvir bằng phương pháp HPLC-UV.

Độ tan của tá dược

Độ tan của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình và ledipasvir dạng D-tartrat tinh thể được xác định trong dải rộng các dung môi được dụng, bao gồm các đồng dung môi, chất hoạt động bề mặt, axit béo, triglyxerit, hoặc hỗn hợp phối trộn của chúng. Vật liệu được cân vào lọ nháp nháy và được khuấy trong thời gian lên đến 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Trong nhiều trường hợp, độ tan cao hơn so với lượng chất rắn được sử dụng trong mẫu, do đó, nhiều kết quả được báo cáo là 'lớn hơn' hoặc 'lớn hơn hoặc bằng' nếu nồng độ không được xác định theo cách định lượng bởi HPLC-UV.

Ngoài ra, độ tan trong nước được xác định là hàm theo thời gian với sự có mặt của 0,1% trọng lượng chất hoạt động bề mặt và polyme ở độ pH=2 (50 mM xitrat) và pH=5 (50 mM xitrat). Các dạng tinh thể của ledipasvir (axeton solvat Dạng II; FB khan Dạng III; D-tartrat) và dạng vô định hình được đánh giá để nhận biết sự khác nhau về đặc tính hòa tan. Chất rắn dư được bổ sung vào dung dịch đệm gốc nước; các mẫu được lấy ra tại các khoảng thời gian định trước (2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60 phút, và 24 giờ), được lọc qua bộ lọc xenluloza tái sinh, và được pha loãng để xác định nồng độ bằng phương pháp HPLC-UV.

B. Các kết quả

Độ tan và tốc độ hòa tan

Profin pH-độ tan của tất cả các dạng ledipasvir có sẵn được xác định ở nhiệt độ trong phòng và được thể hiện bằng đồ thị trên Fig. 9. Phần phẳng của profin độ tan (pH > 5) biểu thị độ tan nội tại trong nước của bazơ tự do. Độ tan trong nước của ledipasvir tăng lên đáng kể khi độ pH của dung dịch được làm giảm xuống dưới độ pKa của nhóm có khả năng ion hóa. Tất cả các dạng mất độ kết tinh, trở lại thành bazơ tự do vô định hình trong dung dịch nước, và do đó thể hiện các đặc tính tan trong nước tương tự ở trạng thái ổn định. Tuy nhiên, các đặc tính chất hòa tan là phụ thuộc vào dạng và được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình

Độ tan nội tại của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình (FB) là xấp xỉ 0,04 µg/mL. Trong điều kiện axit, độ tan tăng đến 1 mg/mL ở độ pH=2,3, và các đỉnh ở

khoảng 7 mg/mL ở độ pH=1,6, như được thể hiện trong bảng 20 và trên Fig. 9. Độ tan của ledipasvir trong dịch ruột được mô phỏng bị ảnh hưởng bởi cả độ pH của môi trường lẫn sự có mặt của các muối mật và lexithin. Dịch ruột được mô phỏng ở trạng thái nhịn ăn (FaSSIF) ở độ pH=6,5 và nhiệt độ trong phòng, độ tan là 0,025 mg/mL, và độ tan này được tăng lên xấp xỉ từ 10 lần đến 0,232 mg/mL trong hỗn hợp lexithin và mật được mô phỏng (SIBLM, độ pH=6,5) do nồng độ của muối mật và lexithin tăng lên. Sự tăng độ tan tương tự đến 0,230 mg/mL được quan sát trong dịch ruột được mô phỏng ở trạng thái được ăn (FeSSIF, độ pH=5), chứa hỗn hợp lexithin và muối mật thấp hơn SIBLM. Sự tăng độ tan trong hỗn hợp này chủ yếu được quy cho trạng thái ion hóa của phân tử ở độ pH=5.

Bảng 20. Độ tan của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình dưới dạng hàm của pH ở nhiệt độ trong phòng

Môi trường chứa nước	Độ tan (mg/mL)
Chứa nước, độ pH=1,6 (HCl)	6,855
Chứa nước, độ pH=2,3 (HCl)	1,096
Chứa nước, độ pH=3,1 (HCl)	0,0132
Chứa nước, độ pH=4,1 (HCl)	0,00011
Chứa nước, độ pH=5,5 (HCl)	0,00003
Chứa nước, độ pH=6,2 (không bị biến đổi)	0,00003
Chứa nước, độ pH=7,2 (NaOH)	0,00001
FaSSIF ¹ pH = 6,5	0,025
FeSSIF ² pH = 5,0	0,230
SIBLM ³ pH = 6,4	0,232

¹ FaSSIF là nước với natri taurocholat 3mM và lexithin 0,75 mM, độ pH được điều chỉnh đến 6,5 bằng dung dịch đệm phosphat, nồng độ ion được điều chỉnh đến 0,15M bằng NaCl.

² FeSSIF là nước với natri taurocholat 15 mM và lexithin 3,75 mM, độ pH được điều chỉnh đến 6,5 bằng dung dịch đệm phosphat, nồng độ ion được điều chỉnh đến 0,15M bằng NaCl.

³ SIBLM là nước với natri glycocholat 30 mM, natri glycochenodesoxycholat 30 mM, natri glycodesoxycholat 15 mM, natri taurocholat 10 mM, natri taurochenodesoxycholat 10 mM, natri taurodesoxycholat 5 mM, natri clorua 50 mM,

và lexithin 11 mM, độ pH được điều chỉnh đến 6,4 bằng dung dịch đệm phosphat, nồng độ ion được điều chỉnh đến 0,15M bằng NaCl.

Tốc độ hòa tan của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình ở độ pH=3 và 6 cũng được thử nghiệm. Ở độ pH=3, độ hòa tan của dạng bazơ tự do vô định hình là nhanh hơn độ hòa tan của bazơ tự do tinh thể và các dạng axeton solvat. Tuy nhiên, ở độ pH=6, tất cả các dạng bazơ tự do có profin tốc độ hòa tan tương tự.

Như được thể hiện trong bảng 21, ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình không hòa tan (>500 mg/mL) trong etanol và các dung môi hữu cơ khác như propylen glycol và PEG 400. Độ tan của nó lớn hơn 200 mg/mL trong chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polysorbat 80, Cremophor EL, Labrasol) và hỗn hợp lipid. Độ tan của nó trong axit oleic và octanoic là lớn hơn 500 mg/mL. Độ tan của ledipasvir trong triglyxerit mạch ngắn (SCT, tributyrin) bị giới hạn ở 20 mg/mL, và giảm xuống nhỏ hơn 1 mg/mL trong triglyxerit mạch dài (LCT, dầu đậu nành). Nó có độ tan bằng 25 mg/mL trong chất dẫn thuốc được chọn cho các nghiên cứu về chất độc: propylen glycol 45%, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit (Solutol HS 15^d) 15%, và nước 40% (độ pH=2,5 bằng HCl).

Bảng 21. Độ tan của các dạng ledipasvir dạng bazơ tự do ledipasvir và Ledipasvir dạng D-tartrat trong dung môi hữu cơ và tá dược ở nhiệt độ trong phòng

	Độ tan (mg/mL)			
	Bazơ tự do vô định hình	Axeton Solvat tinh thể	Bazơ tự do tinh thể khan	Muối D-tartrat tinh thể
	(Ledipasvir)	(Ledipasvir-03)	(Ledipasvir dạng III)	(Ledipasvir-02)
Axeton	5	5	--	<1
Axetonitril	>500	--	--	12
Metanol	>500	>500	--	23
Metanol 95% + nước 5%	--	--	--	19
Etanol	>500	>500	>500	4
Etanol 95% + nước 5%	--	--	--	5
PEG 400	>500	>500	>500	4
Propylen glycol	>500	>500	>500	6
Axit octanoic	>500	>500	--	<1
Axit oleic	>500	>500	>500	<1

Dầu thầu dầu Polyoxyl 35 (Cremophor EL)	>200	--		--
Polysorbat 80 (Tween 80)	>200	>200	>200	3
Caprylocaproyl macrogolglyxerit (Labrasol)	>300	>300	>300	3
Tributyrin	9	--	--	--
Dầu đậu nành	2	2	2	--
RSSEDDS ¹	>500	--	--	10

¹ RSSEDDS: Etanol 10%, PG 10%, Solutol HS-15 40%, Labrasol 40%

Chất hoạt động bề mặt không ion loãng thường làm tăng độ tan của ledipasvir ở cả độ pH=2 và pH=5, như được thể hiện trong bảng 22. Các tác động tương tự được quan sát đối với các polyme dạng không ion, mặc dù ở mức độ nhỏ hơn. Natri lauryl sulfat (SLS), chất hoạt động bề mặt anion, cải thiện độ tan của ledipasvir ở độ pH=5. Tuy nhiên, sự giảm đáng kể độ tan được nhận thấy khi có mặt SLS trong điều kiện axit (pH=2). Quan sát này là phù hợp với hợp chất bazơ yếu mà có độ tan nội tại trong nước thấp, có lẽ là do tạo thành muối estolat không tan.

Bảng 22. Độ tan của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình trong chất hoạt động bề mặt hoặc các tá dược polyme (0,1% trọng lượng) được pha loãng vào môi trường gốc nước ở độ pH=2 và pH=5 ở nhiệt độ trong phòng

Tá dược (0,1% trọng lượng trong môi trường gốc nước)	Độ tan (mg/mL)	
	pH=2	pH=5
Không có tá dược	4,94	0,0001
Natri lauryl sulfat	0,05	0,243
Labrasol	7,44	--
Cremaphor EL	9,11	0,0699
Polysorbat 80	9,27	0,0624
Poloxamer 188	7,19	0,0005
HPC (hydroxypropylxenluloza)	4,67	0,0001
HPMC (hydroxymetylxenluloza)	5,27	0,0003
PVP (povidon)	5,47	0,0004
PVP/VA (copovidon)	6,73	0,0010

Ledipasvir dạng Axeton Solvat Tinh thể (Ledipasvir-03)

Ledipasvir dạng axeton solvat (ledipasvir-03) cho thấy độ tan ở trạng thái ổn định tương tự với các dạng khác. Ledipasvir-03 có khả năng hòa tan chậm nhất trong số tất cả các dạng được thử nghiệm. Khả năng hòa tan của nó ở độ pH=6 là không thể phân biệt được với khả năng hòa tan của các dạng khác do độ tan nội tại kém ($<0,1 \mu\text{g/mL}$).

Ledipasvir-03 hòa tan trong nhiều dung môi hữu cơ và dung môi được dụng, và độ tan này có thể so sánh được với độ tan được liệt kê đối với ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình, như cũng được thể hiện trong bảng 21.

Ledipasvir dạng bazơ tự do tinh thể (Dạng III)

Ledipasvir dạng bazơ tự do tinh thể dạng III thể hiện độ tan ở trạng thái ổn định tương tự với các dạng khác (Fig. 9). Dạng này hòa tan chậm hơn so với bazơ tự do vô định hình, nhưng nhanh hơn ledipasvir-03. Khả năng hòa tan ở độ pH=6 là không thể phân biệt được với khả năng hòa tan của các dạng khác do độ tan nội tại kém ($<0,1 \mu\text{g/mL}$). Khả năng hòa tan trong dải rộng hơn của các chất dẫn thuốc hữu cơ không được nghiên cứu, tuy nhiên được dự đoán là tương tự với các dạng bazơ tự do khác.

Ledipasvir dạng muối D-tartrat tinh thể (Ledipasvir-02)

Ledipasvir dạng muối D-tartrat tinh thể (ledipasvir-02) cho thấy độ tan ở trạng thái ổn định tương tự với các dạng khác (Fig. 9). Đặc tính hòa tan của ledipasvir-02 được cải thiện so với tất cả các dạng bazơ tự do. Ở độ pH=3, ledipasvir-02 thể hiện tốc độ hòa tan ban đầu nhanh hơn xấp xỉ 5 đến 10 lần so với các dạng bazơ tự do, và xấp xỉ gấp đôi lượng ledipasvir trong dung dịch trong thời gian 60 phút so với dạng vô định hình. Ở độ pH=6, tốc độ hòa tan tăng lên cũng rõ ràng. Tuy nhiên, sự phân ly nhanh của muối ở độ pH này mà có trị số độ tan tương đương với các dạng khác chỉ trong thời gian vài phút.

Ledipasvir-02 không hòa tan trong các môi trường hữu cơ khác nhau, như được thể hiện trong bảng 21. Độ tan tối đa của ledipasvir-02 trong chất dẫn thuốc hữu cơ bất kỳ là 20 mg/mL trong metanol; điều này hạn chế việc sử dụng ledipasvir-02 trong các chế phẩm được hòa tan hoặc các quy trình yêu cầu hoà tan trong môi trường hữu cơ.

Ledipasvir có độ tan trong nước thấp và tính thấm cao, và được xem là hợp chất BCS lớp 2. Dữ liệu được thể hiện trong ví dụ này cho thấy rằng trong nước, tất cả các dạng ledipasvir: bazơ tự do vô định hình, axeton solvat bazơ tự do tinh thể (ledipasvir-03), bazơ tự do khan tinh thể (Dạng III), và muối D-tartrat tinh thể (ledipasvir-02),

chuyển hóa thành bazơ tự do vô định hình, và có độ tan trong nước tương tự ở trạng thái ổn định. Độ tan trong nước của ledipasvir là nhỏ hơn 0,1 µg/mL ở dạng trung hòa của nó (độ pH > 5), nhưng về cơ bản tăng lên trong điều kiện axit do sự proton hóa của hai gốc bazơ. Tốc độ hòa tan trong nước của ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình là nhanh hơn so với tốc độ hòa tan của dạng bazơ tự do tinh thể. Tuy nhiên, tất cả các dạng bazơ tự do đều có tốc độ hòa tan thấp hơn so với muối D-tartrat tinh thể (ledipasvir-02). Ledipasvir-02 cũng thể hiện sự thấm ướt được cải thiện trong môi trường gốc nước. Ledipasvir dạng bazơ tự do, tinh thể và vô định hình, có độ hòa tan cao hơn trong dải các đồng dung môi và chất hoạt động bề mặt. Ngược lại, ledipasvir-02 hòa tan kém trong các tá dược hữu cơ, và tính chất này làm hạn chế hiệu quả tính hữu dụng của nó.

Ledipasvir dạng bazơ tự do vô định hình được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng pha 1, nhưng việc sản xuất chất thuốc được nhận thấy là làm hạn chế đáng kể dạng này. Sau đó, ledipasvir dạng muối D-tartrat tinh thể (ledipasvir-02) được nhận biết là một phần của muối ở lượng nhiều hơn và sự sàng lọc theo dạng và được sử dụng trong pha 2, tuy nhiên, độ tan kém trong các tá dược hữu cơ làm hạn chế tính hữu dụng của nó trong các chế phẩm không thông thường. Ledipasvir dạng axeton solvat tinh thể (ledipasvir-03) được sử dụng để phát triển chế phẩm phân tán được sấy phun nhằm hỗ trợ các nghiên cứu lâm sàng trong tương lai do độ tan của nó trong dung môi hữu cơ và các tá dược tương đương so với ledipasvir dạng muối D-tartrat tinh thể và khả năng sản xuất được cải thiện so với các dạng bazơ tự do khác.

Ví dụ 9: Hiệu quả của sự kết hợp liều cố định của sofosbuvir và ledipasvir khi có và không có ribavirin ở bệnh nhân nhiễm HCV

Bệnh nhân nhiễm HCV được điều trị bằng sự kết hợp liều cố định của sofosbuvir và ledipasvir, khi có và không có ribavirin. Bệnh nhân được sử dụng trong các nghiên cứu bao gồm bệnh nhân chưa qua điều trị (không bị bệnh xơ gan), tức là trước đó chưa được điều trị HCV, và bệnh nhân đã thất bại trước đó với việc điều trị bằng chất ức chế proteaza (PI) và không đáp ứng với việc điều trị (bị và không bị bệnh xơ gan), tức là trước đó đã được điều trị HCV nhưng không đáp ứng với việc điều trị. Bệnh nhân chưa qua điều trị được điều trị trong thời gian 6, 8 và 12 tuần và bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị trong thời gian 12 tuần.

Nghiên cứu 1

Nhóm 1 của nghiên cứu 1 bao gồm những bệnh nhân chưa qua điều trị, có kiểu gen-1 không bị bệnh xơ gan. Bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 thành ba nhóm để tiếp nhận: 1) sự kết hợp liệu cố định SOF/ledipasvir trong thời gian 8 tuần, 2) sự kết hợp liệu cố định SOF/ledipasvir với ribavirin trong thời gian 8 tuần, hoặc 3) sự kết hợp liệu cố định SOF/ledipasvir trong thời gian 12 tuần (Fig. 10).

Nhóm 2 của nghiên cứu 1 bao gồm những bệnh nhân đã từng được điều trị bằng chất ức chế proteaza, có kiểu gen -1 (trước đó thất bại trong điều trị bằng chất ức chế proteaza, 50% trong số họ đã bị bệnh xơ gan còn bù). Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận trong thời gian 12 tuần: 1) sự kết hợp liệu cố định SOF/ledipasvir hoặc 2) sự kết hợp liệu cố định SOF/ledipasvir có ribavirin (Fig. 10). Trong nhóm 2, bệnh nhân không được ngừng điều trị trước đó do tác dụng phụ.

Trong nghiên cứu 1, có một tiêu chuẩn theo nghĩa rộng, tức là, không có giới hạn trên đối với độ tuổi hoặc BMI. Lượng tiểu cầu $\geq 50000/\text{mm}^3$. Nhân khẩu học của nghiên cứu 1 được thể hiện trong bảng 23 dưới đây.

Bảng 23. Nhân khẩu học

	Sự kết hợp liệu cố định chứa SOF/Ledipasvir $\pm$ ribavirin (Nhóm 1 và 2) N=100
Độ tuổi trung bình, y (khoảng)	50 (21–73)
Nam, n (%)	66 (66)
Da đen, n (%)	9 (9)
Thuộc người Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha, n (%)	40 (40)
BMI trung bình, kg/m^2 (khoảng)	29,9 (18–48)
IL28B CC, n (%)	15 (15)
GT 1a, n (%)	87 (87)
ARN HCV đường chuẩn trung bình, $\log_{10}$ IU/mL (khoảng)	6,1 (3,7–7,2)
	Nhóm 2 (N=40)
Bị bệnh xơ gan, n (%)	22/40 (55)
Số đếm tiểu cầu trung bình ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	107
Albumin trung bình (g/dL)	3,8

Trong số 100 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu 1, 97% đạt được đáp ứng virus bền vững. Trong số các bệnh nhân bị thất bại trong việc điều trị, hai bệnh nhân bị tái

phát (một bệnh nhân từ nhóm 1 (tức là SOF/Ledipasvir x 8 tuần) và một bệnh nhân từ nhóm 4 (tức là SOF/ledipasvir x 12 tuần), và một bệnh nhân không thể theo dõi được từ nhóm 3 (tức là SOF/ledipasvir x 12 tuần). Tuy nhiên, bệnh nhân không thể theo dõi được đã đạt được SVR vào tuần 8 và từ chối tái khám.

Trong nhóm 1 của nghiên cứu 1 (tức là bệnh nhân chưa qua điều trị, không bị bệnh xơ gan), 58 trong số 60 bệnh nhân được điều trị trong thời gian 8 hoặc 12 tuần đạt được SVR. Trong nhóm 2 của nghiên cứu 1 (tức là bệnh nhân đã trải qua điều trị, thất bại với việc điều trị bằng PI), 39 trong số 40 bệnh nhân được điều trị trong thời gian 12 tuần đạt được SVR12. 21 trong số 21 bệnh nhân bị bệnh xơ gan đạt được SVR12 (Fig. 11).

Trong nghiên cứu 1, 7 trong số 9 bệnh nhân có các biến thể có liên quan đến tính kháng NS5A (RAV) đạt được đáp ứng virus bền vững. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân có biến thể liên quan đến tính kháng NS3/4A đều đạt được đáp ứng virus bền vững. Điều thú vị là đột biến S282T và nhiều RAV NS5A được phát hiện khi tái phát ở bệnh nhân thất bại từ nhóm 1 (Bảng 24). Phần tóm tắt về độ an toàn và sự phá vỡ các tác động bất lợi được thể hiện trong bảng 25 và bảng 26, một cách tương ứng.

Bảng 24. Phân tích tính kháng

	Sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir ± ribavirin
NS5A RAVs, n %	9/100 (9)
NS3/4A RAVs, n %	29/40 (73)*

*số lượng bệnh nhân trong nhóm 2 trước đó phơi nhiễm với chất ức chế proteaza

Bảng 25. Tóm tắt về độ an toàn

	Bệnh nhân, n (%)	Sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir N=58	Sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir + ribavirin N=42
Độ an toàn nói chung	AE	24 (41%)	24 (57%)
	AE mức 3-4	0	6 (14%)
	AE nghiêm trọng	2* (3%)	2** (5%)
	Gián đoạn điều trị do AE	0	0
Các bất thường của	Các bất thường của kết quả thí nghiệm mức 3-4	4 (7%)	6 (14%)

kết quả thí nghiệm	Hemoglobin <10 g/dL	0	8 (19%)
	Hemoglobin <8,5 g/dL	0	2 (5%)

*loét hệ thống tiêu hóa, gây nén cột sống

**ý nghĩ điên cuồng, muốn tự sát

Bảng 26. Sự kiện bất lợi ($\geq 5\%$ tổng số bệnh nhân)

Giới hạn được ưu tiên, n (%)	Sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir N=58	Sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir + ribavirin N=42
Sự kiện bất lợi bất kỳ	24 (41%)	24 (57%)
Buồn nôn	3 (5%)	6 (14%)
Thiếu máu	0	8 (19%)
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	4 (7%)	4 (10%)
Nhức đầu	3 (5%)	4 (10%)

Nghiên cứu 2

Trong nghiên cứu 2, bệnh nhân chưa qua điều trị nhận được sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir có ribavirin và bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị trước đó, tất cả đều bị bệnh xơ gan, được chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận trong thời gian mười hai tuần: 1) sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir hoặc 2) sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir với ribavirin.

Các kết quả

Trong số 144 bệnh nhân được điều trị trong cả hai nghiên cứu 1 và 2, 136 trong số 144 (94%) đạt được SVR sau bốn tuần điều trị. Trong số 85 bệnh nhân chưa qua điều trị trong hai nghiên cứu này, 3 trong số 25 bệnh nhân không đạt được SVR sau 6 tuần điều trị bệnh bằng sự kết hợp liệu cố định của SOF/ledipasvir có ribavirin, trong khi đó 100% (60/60) bệnh nhân đạt được SVR sau 8 hoặc 12 tuần điều trị bệnh bằng sự kết hợp liệu cố định của SOF/Ledipasvir có và không có liệu pháp ribavirin. Trong số 59 bệnh nhân đã từng được điều trị trong hai nghiên cứu này, ba bệnh nhân bị bệnh xơ gan tái phát sau khi dùng kết hợp liệu cố định của SOF/ledipasvir 12 tuần mà không có ribavirin. Ngược lại, không quan sát thấy thất bại về vi rút học trong nhóm điều trị bằng sự kết hợp liệu cố định của SOF/ledipasvir với ribavirin, nhưng hai bệnh nhân trong các nhóm này đã mất thời gian theo dõi. Sự kết hợp liệu cố định của

SOF/ledipasvir có và không có ribavirin được dung nạp tốt, với ít SAE và các sự kiện bất lợi ở mức tối thiểu.

Kết luận

Sự kết hợp liều cố định SOF/ledipasvir +/- ribavirin có thể được chỉ định ít nhất là 8 tuần cho bệnh nhân chưa qua điều trị không bị bệnh xơ gan. Bệnh nhân đã từng được điều trị, ngay cả các bệnh nhân đã từng được điều trị bị bệnh xơ gan, đạt được tỷ lệ SRV cao với 12 tuần điều trị bệnh bằng sự kết hợp liều cố định SOF/ledipasvir khi có và không có ribavirin.

Ví dụ 10: Hiệu quả của nhiều liệu pháp kết hợp kháng HCV ở bệnh nhân bị bệnh viêm gan C nhiễm trùng mạn tính

Để đánh giá độ an toàn, khả năng dung nạp, và hiệu quả của SOF từ 4 đến 12 tuần với ledipasvir, một mình hoặc kết hợp với hợp chất E và/hoặc hợp chất J ở bệnh nhân nhiễm HCV, bệnh nhân nhiễm HCV sẽ được sử dụng theo liều lượng như được thể hiện trong bảng 27.

Bảng 27. Sử dụng theo liều lượng

Nhóm	Điều trị	Sử dụng theo liều lượng	Mô tả bệnh nhân
Nhóm A	12 tuần SOF/ledipasvir	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) được dùng qua đường miệng trong thời gian 12 tuần	Bệnh nhân (n=20) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người chưa qua điều trị HCV
Nhóm B	6 tuần SOF/ledipasvir/ hợp chất E	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) kết hợp với hợp chất E (500 mg một lần một ngày) trong thời gian 6 tuần	Bệnh nhân (n=20) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người chưa qua điều trị HCV
Nhóm C	6 tuần SOF/ledipasvir/ hợp chất J	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) kết hợp với hợp chất J (80 mg một lần một ngày) trong thời gian 6 tuần.	Bệnh nhân (n=20) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người chưa qua điều trị HCV

Nhóm	Điều trị	Sử dụng theo liều lượng	Mô tả bệnh nhân
Nhóm D	12 tuần SOF/ledipasvir	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) được dùng qua đường miệng trong thời gian 12 tuần	Bệnh nhân (n=lên đến 25) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người trước đây đã được điều trị trong nhóm B, C, F, G hoặc H của nghiên cứu này hoặc của nghiên cứu tương tự
Nhóm E	12 tuần SOF/ledipasvir	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) được dùng qua đường miệng trong thời gian 12 tuần	Bệnh nhân (n=20) đơn nhiễm HCV kiểu gen 4 - là những người chưa qua điều trị HCV hoặc đã từng được điều trị HCV
Nhóm F	6 tuần SOF/ledipasvir/ hợp chất J	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) kết hợp với hợp chất J (80 mg một lần một ngày) trong thời gian 6 tuần.	Bệnh nhân (n=50) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 với bệnh gan tiến triển - là những người chưa qua điều trị HCV (n=25) hoặc đã từng được điều trị HCV (n=25)
Nhóm G	4 tuần SOF/ledipasvir/ hợp chất J	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) kết hợp với hợp chất J (80 mg một lần một ngày) trong thời gian 4 tuần	Bệnh nhân (n=25) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người chưa qua điều trị HCV, bệnh gan giai đoạn 0-2
Nhóm H	4 tuần SOF/ledipasvir/ hợp chất J/hợp chất E	SOF với ledipasvir (lần lượt 400 mg/90 mg mỗi ngày một lần trong sự kết hợp liều cố định) kết hợp với hợp chất J (80 mg một lần một ngày) và hợp chất E (250 mg một lần một ngày) trong thời gian 4 tuần	Bệnh nhân (n=25) đơn nhiễm HCV kiểu gen 1 - là những người chưa qua điều trị HCV, bệnh gan giai đoạn 0-2

Nhóm phân tích cơ bản để phân tích độ an toàn sẽ bao gồm những bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu. Dữ liệu điều trị sẽ được phân tích và xác định là dữ liệu được thu thập từ liều đầu tiên của thuốc nghiên cứu cho đến ngày dùng liều

cuối cùng của thuốc nghiên cứu cộng với 30 ngày. Những bệnh nhân nhận được loại thuốc nghiên cứu khác với loại mà họ được chỉ định sẽ được phân tích theo thuốc nghiên cứu đã nhận.

Nhóm phân tích để phân tích hoạt tính kháng virus sẽ bao gồm những bệnh nhân được chiêu nạp vào nghiên cứu và nhận được ít nhất một liều thuốc nghiên cứu.

Nhóm phân tích được động học sẽ bao gồm tất cả những bệnh nhân được chiêu nạp và nhận được ít nhất một liều thuốc nghiên cứu.

Bệnh nhân sẽ được bắt đầu điều trị theo nghiên cứu sau khi xác nhận đủ điều kiện vào ngày 0 và sau khi được thông báo đầy đủ về phần còn lại của nghiên cứu, và sau đó ký giấy đồng ý cụ thể cho nhóm điều trị (nếu chưa được thực hiện trước đó). Máu sẽ được lấy để xác định lượng tải virus HCV, nồng độ thuốc nghiên cứu, nồng độ lipit để nghiên cứu nếu chưa được lấy trong quá trình sàng lọc, nghiên cứu miễn dịch, và để bảo quản trước khi dùng thuốc như một phần của sự đồng ý sàng lọc. Việc thử thai sẽ được thực hiện cho bệnh nhân nữ có khả năng mang thai và việc thử thai phải âm tính vào ngày 0 trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Bệnh nhân có thể được yêu cầu điền vào bảng câu hỏi tuân thủ cơ bản và nắp chai thuốc điện tử, trong đó ghi lại số lần mở chai thuốc sẽ được đặt trên tất cả các chai thuốc nghiên cứu. Có thể yêu cầu giúp đỡ khi điền vào bảng câu hỏi nếu cần. Những bệnh nhân thuộc các nhóm B và H, cũng sẽ được cung cấp một cuốn nhật ký vào ngày 0, tuần 2, tuần 4 (chỉ dành cho nhóm B) để ghi lại tác dụng phụ trên dải dạ dày-ruột non.

Khi đến phòng khám để thăm khám theo lịch trình, bệnh nhân sẽ nhận được các dấu hiệu sinh tồn của họ, bệnh nhân nữ sẽ được xét nghiệm mang thai (nếu phù hợp với lịch trình và khả năng sinh con), các phòng thí nghiệm lâm sàng và xem xét các hạn chế của nghiên cứu.

Vào mỗi lần thăm khám theo lịch trình (không bao gồm ngày 1, 3, 5, 10, tuần 2, tuần 3, tuần 6 (không áp dụng cho nhánh F, G hoặc H) hoặc sau điều trị tuần 2 và 8 mà chỉ dành cho thu thập trong phòng thí nghiệm), bệnh nhân sẽ được hỏi về tình trạng sức khỏe của họ và việc sử dụng bất kỳ loại thuốc đồng thời nào kể từ lần thăm khám trước. Họ cũng sẽ được hỏi về các sự kiện bất lợi và việc tuân thủ các giới hạn nghiên cứu. Các dấu hiệu quan trọng, cân nặng và việc kiểm tra sẽ được thực hiện theo quy trình nghiên cứu. Dưới đây là danh sách đầy đủ về các quy trình nghiên cứu và các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm cần được thực hiện được nêu trong kế hoạch thử

nghiệm. Ngoài ra, bệnh nhân có thể được thăm khám đột xuất vì tác dụng phụ cấp 3 hoặc 4 hoặc bất kỳ tác dụng phụ không mong muốn hoặc độc tính tiềm ẩn.

Bệnh nhân có thể được yêu cầu điền vào bảng câu hỏi tuân thủ theo dõi và việc mở nắp chai thuốc có thể được ghi lại từ nắp chai điện tử vào ngày 7 (nhóm A), tuần 4 (nhóm A), tuần 6 (nhóm B và C), tuần 8 (nhóm A), và tuần 12 (nhóm A). Hỗ trợ sẽ được cung cấp để điền vào bảng câu hỏi nếu cần.

Bệnh nhân thuộc nhóm B và H sẽ được yêu cầu mang theo nhật ký tác dụng phụ của họ để thăm khám vào tuần 2, 4, 6 (chỉ đối với nhóm B).

Một số lần thăm khám có một chút linh hoạt nhỏ về thời điểm thực hiện. Các lần thăm khám xảy ra trong thời gian bệnh nhân đang dùng thuốc nghiên cứu có tính linh hoạt hạn chế vì chúng xảy ra quá thường xuyên, do đó, một lần thăm khám bị bỏ qua trong khoảng thời gian này có thể được coi là một lần thăm khám. Khoảng thời gian cho các lịch trình thăm khám như được chỉ ra trong bảng 28.

Bảng 28. Khoảng thời gian cho các lịch trình thăm khám

Đối với chế độ 12 tuần, nhóm A:			
Ngày 0, 1, 3 (không có khoảng thời gian)	Ngày 5, 7, 10, 14 (+/- 2 ngày)	Tuần 3, 4, 6 (+/- 3 ngày)	Tuần 8, 12 (+/- 5 ngày) Tuần 12 tùy chọn Sinh thiết gan theo nghiên cứu (+/-14 ngày)
Đối với chế độ 6 tuần, nhóm B & C :			
Ngày 0, 1, 3 (không có khoảng thời gian)	Ngày 5, 7, 10, 14 (+/- 2 ngày)	Tuần 3, 4, 6 (+/- 3 ngày) Tuần 6 tùy chọn Sinh thiết gan theo nghiên cứu (+/-14 ngày)	
Đối với chế độ 12 tuần, nhóm D và E:			
Ngày 0 (không có khoảng thời gian)	Tuần 4 (+/- 3 ngày)	Tuần 8, 12 (+/- 7 ngày)	
Đối với chế độ 6 tuần, nhóm F:			
Ngày 0 (không có khoảng thời gian)	Tuần 2, 4 (+/- 3 ngày)	Tuần 6 (+/- 5 ngày) Tuần 6 tùy chọn Sinh thiết gan theo nghiên cứu (+/-14 ngày)	
Đối với chế độ 4 tuần, nhóm G hoặc H:			

Ngày 0 (không có khoảng thời gian)	Ngày 7 (+/- 2 ngày) chỉ đối với nhóm H	Tuần 2, 4 (+/- 3 ngày) Tuần 4 tùy chọn Sinh thiết gan theo nghiên cứu (+/-14 ngày)	
---	--	--	--

Trong thời gian thăm khám bốn tuần, ARN của HCV có thể được thu để xác định xem liệu tiêu chí ngừng điều trị dựa trên đáp ứng virus học đã được đáp ứng hay chưa. Những bệnh nhân không đạt được mức giảm ARN của HCV $>2 \log_{10}$ tại thời điểm này (trừ khi mức giảm $> 2 \log$ sẽ dưới LLOQ) nên được ngừng điều trị trừ khi được đánh giá bởi giám sát viên y tế nhà tài trợ PI/LAI xác định khác (xem 9.3.1).

Khi kết thúc thời gian điều trị do nhóm nghiên cứu xác định, bệnh nhân có thể ngừng dùng SOF và ledipasvir, hợp chất E, và/hoặc hợp chất J. Ngoài ra, nếu bệnh nhân ngừng tham gia trước khi hoàn thành thời gian dùng thuốc nghiên cứu được chỉ định trước, việc đánh giá kết thúc điều trị có thể được thực hiện vào bất kỳ lần thăm khám kết thúc điều trị nào. Sinh thiết gan nghiên cứu tùy chọn cho mục đích nghiên cứu có thể được thực hiện tại thời điểm này cho tối đa 10 bệnh nhân trong mỗi nhóm nghiên cứu. Dữ liệu sinh thiết gan bổ sung sẽ dùng để khám phá phân tích trình tự ARN của HCV ở gan. Nếu bệnh nhân đang trải qua sinh thiết gan nghiên cứu tùy chọn, họ có thể hoàn thành các thí nghiệm an toàn trước khi làm thủ thuật và hình ảnh theo chỉ định y tế. Bệnh nhân có VL của HCV $< \text{LLOQ}$ có thể được hướng dẫn về cách ngăn ngừa tái nhiễm HCV.

Tất cả các bệnh nhân có thể được đánh giá về đáp ứng virus học kéo dài vào 12 tuần sau lần thăm khám kết thúc điều trị. Bệnh nhân có VL của HCV $< \text{LLOD}$ có thể được hướng dẫn về cách để ngăn ngừa sự tái nhiễm HCV.

Sau khi ngừng thuốc nghiên cứu, bệnh nhân có thể được theo dõi 2, 4, 8, 12, 24, 36 và 48 tuần sau khi kết thúc điều trị. Xét nghiệm huyết thanh mang thai có thể được thực hiện với mỗi lần thăm khám, nếu thích hợp. Tuần 2 và 8 sau khi kết thúc điều trị có thể chỉ bao gồm sự thu thập trong phòng thí nghiệm.

Các đối tượng (n=18) tiếp nhận các liều đơn của sofosbuvir (400 mg) một mình hoặc kết hợp với hợp chất E (500 mg QD) trong trạng thái được ăn. Các kết quả PK sơ bộ đối với sự kết hợp của sofosbuvir với hợp chất E được thể hiện trong bảng 29 và chứng minh sự thiếu tương tác có ý nghĩa về mặt lâm sàng giữa sofosbuvir và hợp chất E.

Bảng 29: Dữ liệu dược động học đối với SOF, hợp chất E và ledipasvir một mình và khi được dùng đồng thời

SOF (n=18)			
Trung bình (%CV)	SOF một mình	SOF + Hợp chất E	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (ng.giờ/mL)	921 (61,2)	1150 (40,2)	135 (116, 159)
		SOF + Hợp chất E+ ledipasvir	%GMR (90%CI)
		2560 (42,9)	297 (253, 348)
AUC _{last} (ng.giờ/mL)	908 (62,2)	SOF + Hợp chất E	%GMR (90%CI)
		1140 (41,4)	135 (115, 159)
		SOF + Hợp chất E+ ledipasvir	%GMR (90%CI)
		2550 (43,1)	301 (255, 354)
C _{max} (ng/ml)	515 (78,3)	SOF + Hợp chất E	%GMR (90%CI)
		587 (51,1)	130 (97,1, 175)
		SOF + Hợp chất E+ ledipasvir	%GMR (90%CI)
		1260 (55,1)	283 (219, 366)

* * *

Cần hiểu rằng mặc dù sáng chế đã được bộc lộ cụ thể theo các phương án được ưu tiên và các dấu hiệu tùy chọn, nhưng việc sửa đổi, cải tiến và biến đổi của các sáng chế có trong bản mô tả này có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, và việc sửa đổi, cải tiến và biến đổi như vậy được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các vật liệu, phương pháp và ví dụ được cung cấp ở đây là đại diện của các phương án được ưu tiên, được nêu làm ví dụ, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sáng chế được mô tả một cách tổng thể và khái quát ở đây. Mỗi nhóm hẹp hơn và các nhóm phụ thuộc về sáng chế chung cũng là một phần của sáng chế. Điều này bao gồm mô tả chung về sáng chế với điều kiện hoặc giới hạn phủ định loại bỏ bất kỳ đối tượng nào ra khỏi phần mô tả chung này, bất kể vật liệu được loại bỏ có được nêu một cách cụ thể trong bản mô tả hay không.

Ngoài ra, khi các dấu hiệu hoặc khía cạnh của sáng chế được mô tả theo nhóm Markush, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan sẽ nhận ra rằng sáng chế

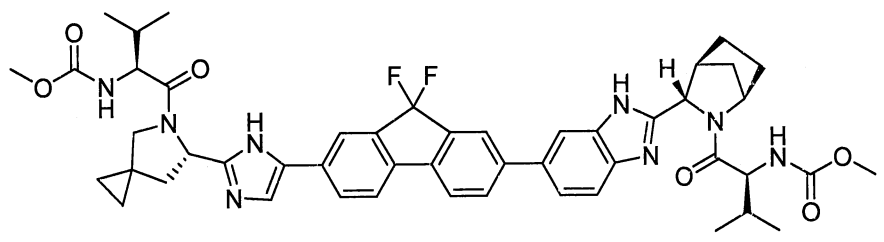
cũng được mô tả dưới dạng thành viên riêng lẻ bất kỳ hoặc nhóm phụ của các thành viên trong nhóm Markush.

Tất cả các công bố, đơn xin cấp patent, patent, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có xung đột, thì bản mô tả này, bao gồm các định nghĩa, sẽ kiểm soát.

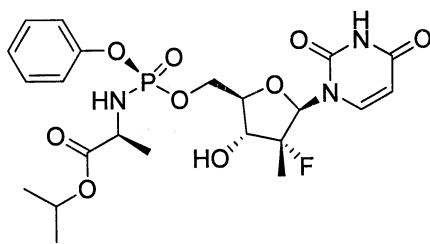
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp liều cố định ở dạng viên nén chứa:

a) hệ phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 25% trọng lượng bao gồm ledipasvir được phân tán trong mạng nền polyme được tạo thành bằng copovidon, trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và copovidon trong hệ phân tán rắn là khoảng 1:1 và trong đó hơn 70% ledipasvir có dạng vô định hình và có công thức:



b) sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 45% trọng lượng, trong đó hơn 70% sofosbuvir có dạng tinh thể, trong đó sofosbuvir tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,1 và 12,7 và trong đó sofosbuvir có công thức:



- c) lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 5,0% đến 25% trọng lượng;
- d) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5,0% đến 25% trọng lượng;
- e) natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 10% trọng lượng;
- f) silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% trọng lượng; và
- g) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% trọng lượng.

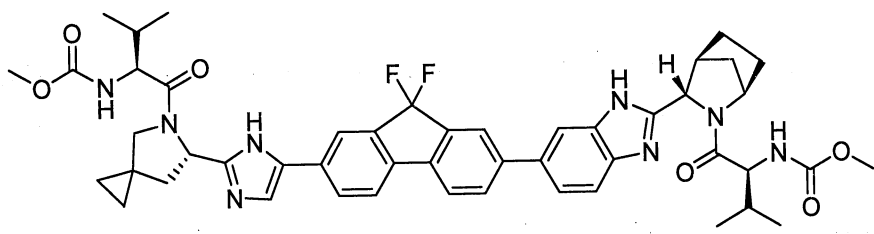
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa sofosbuvir với lượng khoảng 40% trọng lượng.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này chứa hệ phân tán rắn với lượng khoảng 18% trọng lượng.

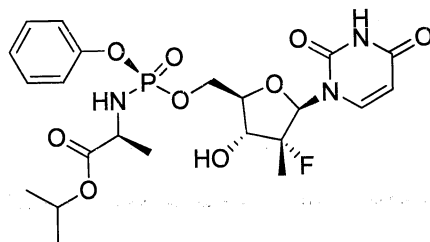
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ledipasvir với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 130mg và sofosbuvir với lượng nằm trong khoảng từ 300mg đến 600mg.

5. Dược phẩm kết hợp liều cố định ở dạng viên nén chứa:

a) hệ phân tán rắn với lượng khoảng 90mg bao gồm ledipasvir được phân tán trong mạng nền polyme được tạo thành bằng copovidon, trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa ledipasvir và copovidon trong hệ phân tán rắn là khoảng 1:1 và trong đó hơn 70% ledipasvir có dạng vô định hình và có công thức:



b) sofosbuvir với lượng khoảng 400mg, trong đó hơn 70% sofosbuvir có dạng tinh thể, trong đó sofosbuvir tinh thể có góc phản xạ 2θ của XRPD ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) là khoảng: 6,1 và 12,7 và trong đó sofosbuvir có công thức:



- c) lactoza monohydrat với lượng khoảng 165mg,
- d) xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 180mg,
- e) natri croscarmeloza với lượng khoảng 50mg,
- f) silic dioxit dạng keo với lượng khoảng 10mg, và
- g) magie stearat với lượng khoảng 15mg.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này còn chứa chất bao màng.

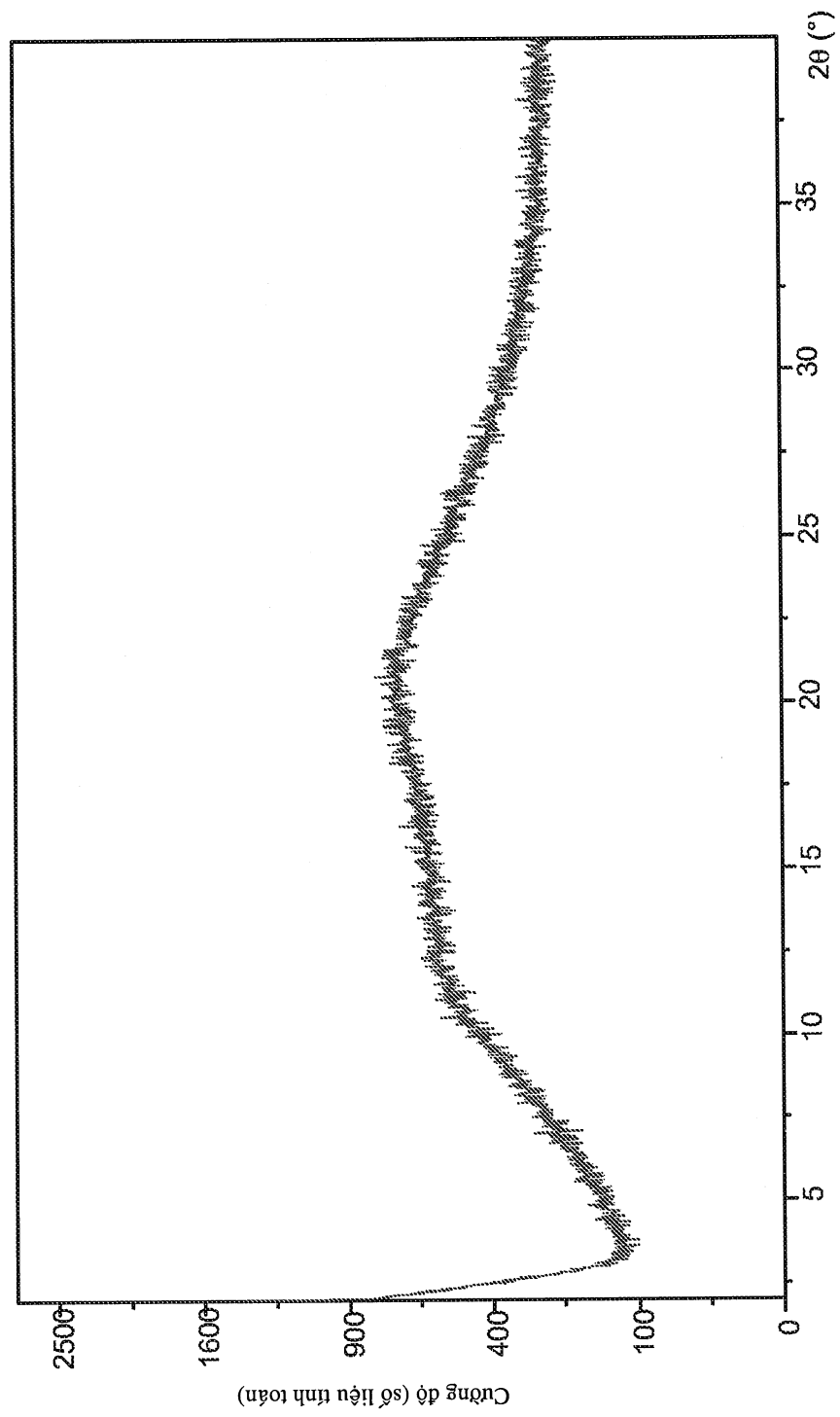


Fig. 1

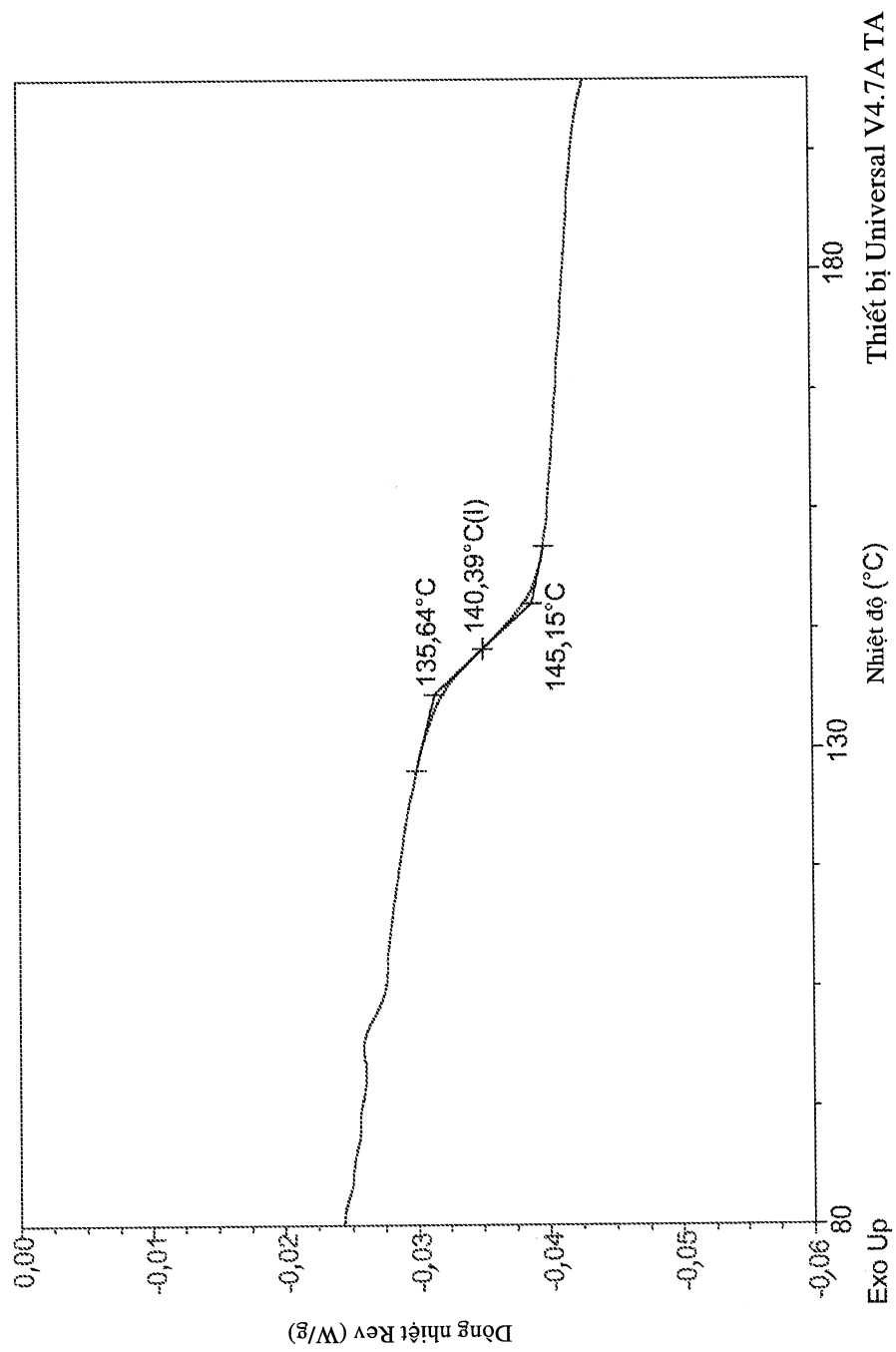


Fig. 2

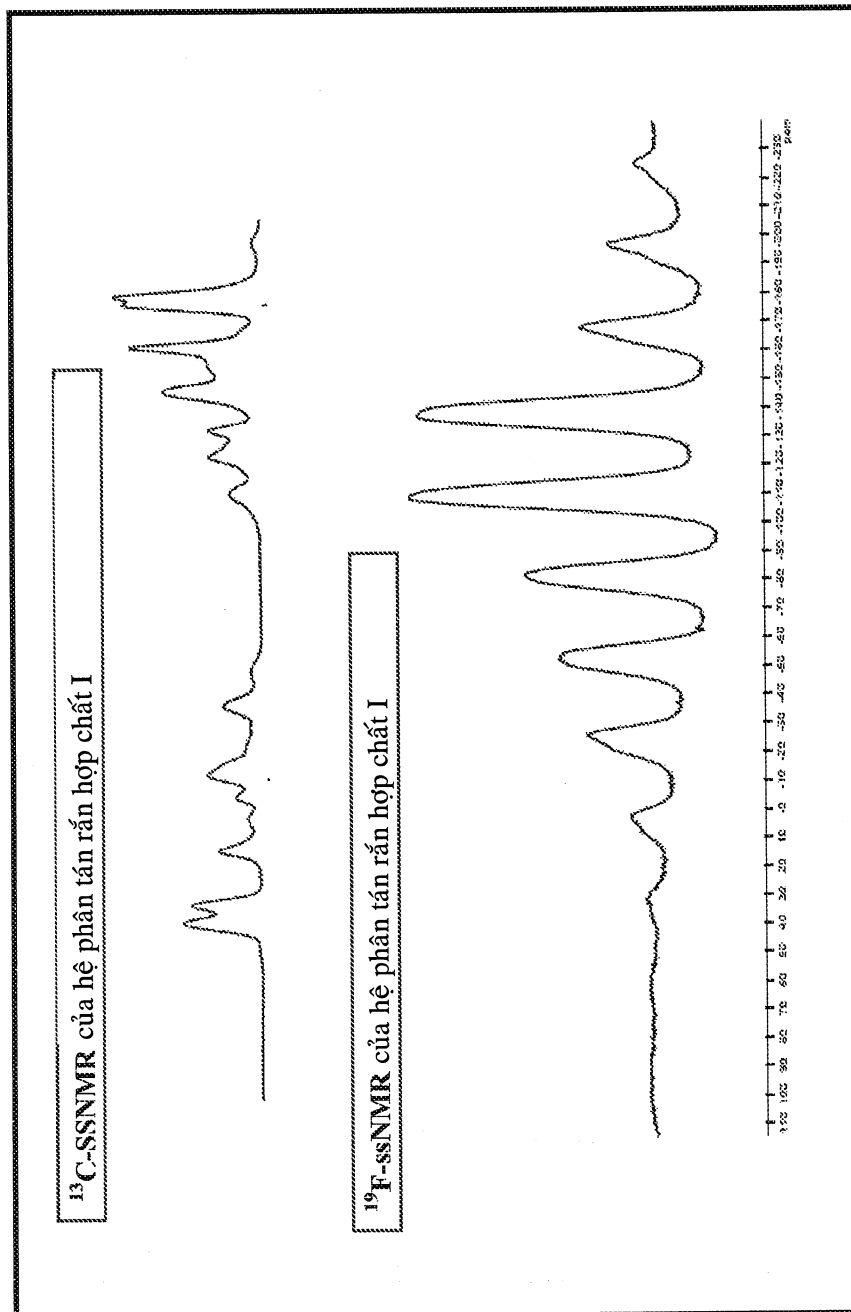


Fig. 3

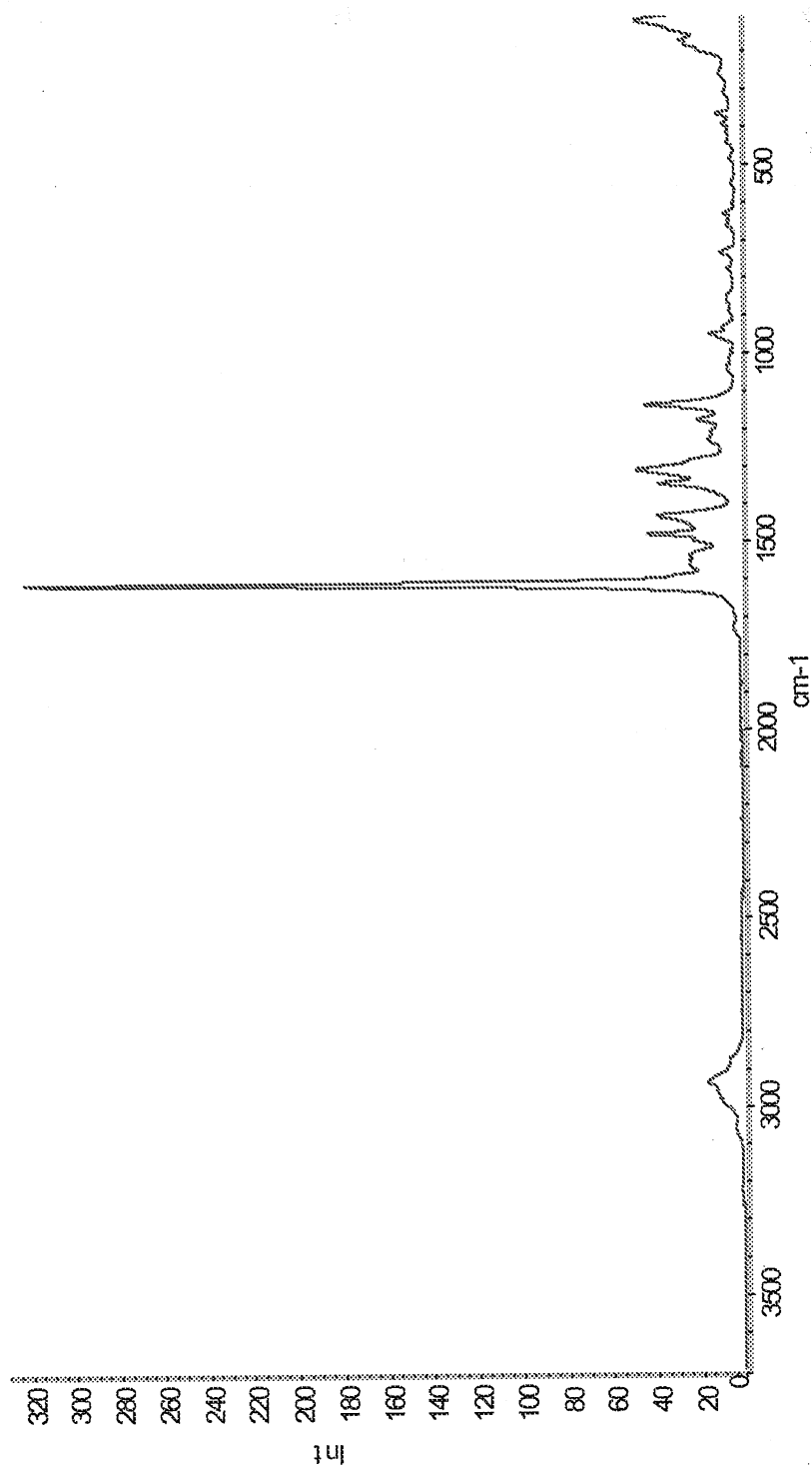


Fig. 4

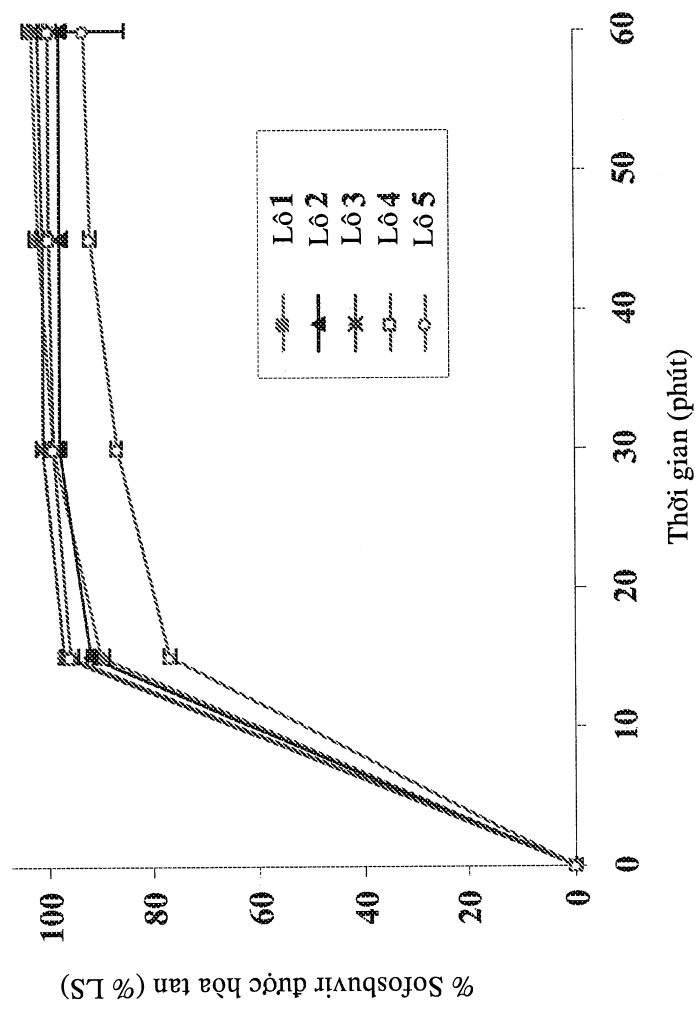


Fig. 5

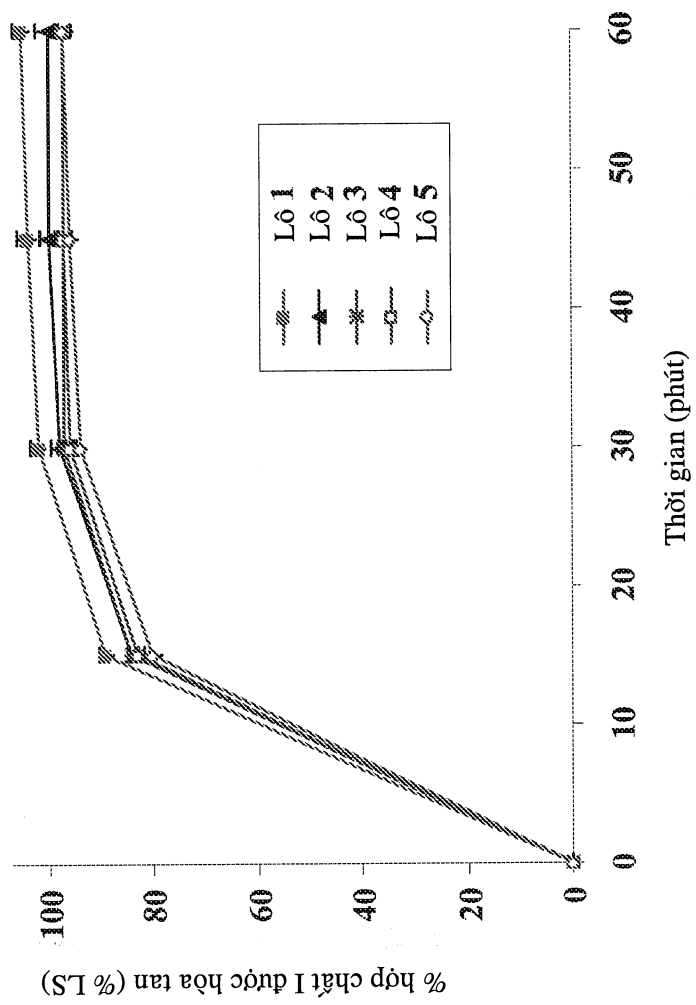


Fig. 6

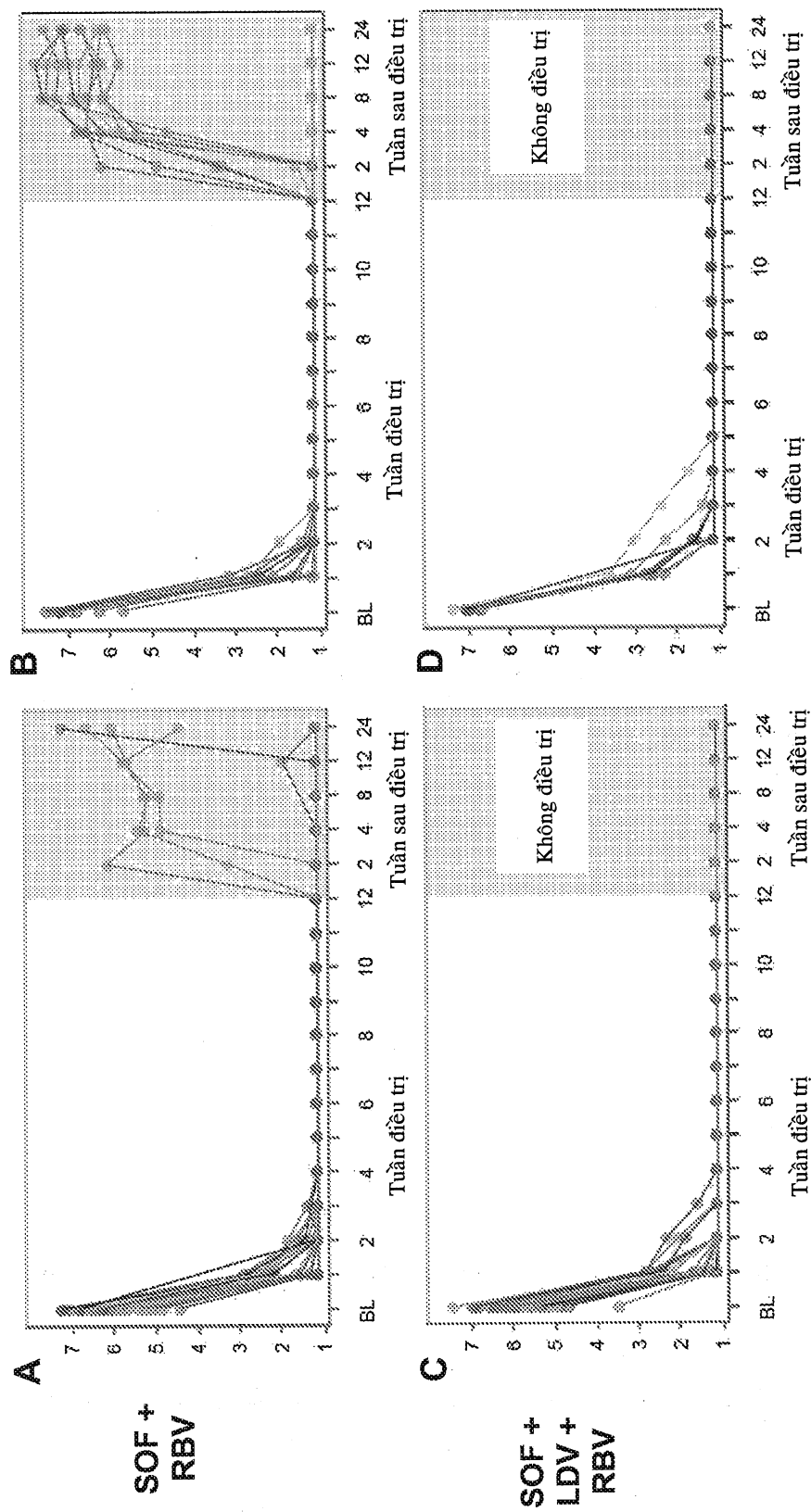


Fig. 7

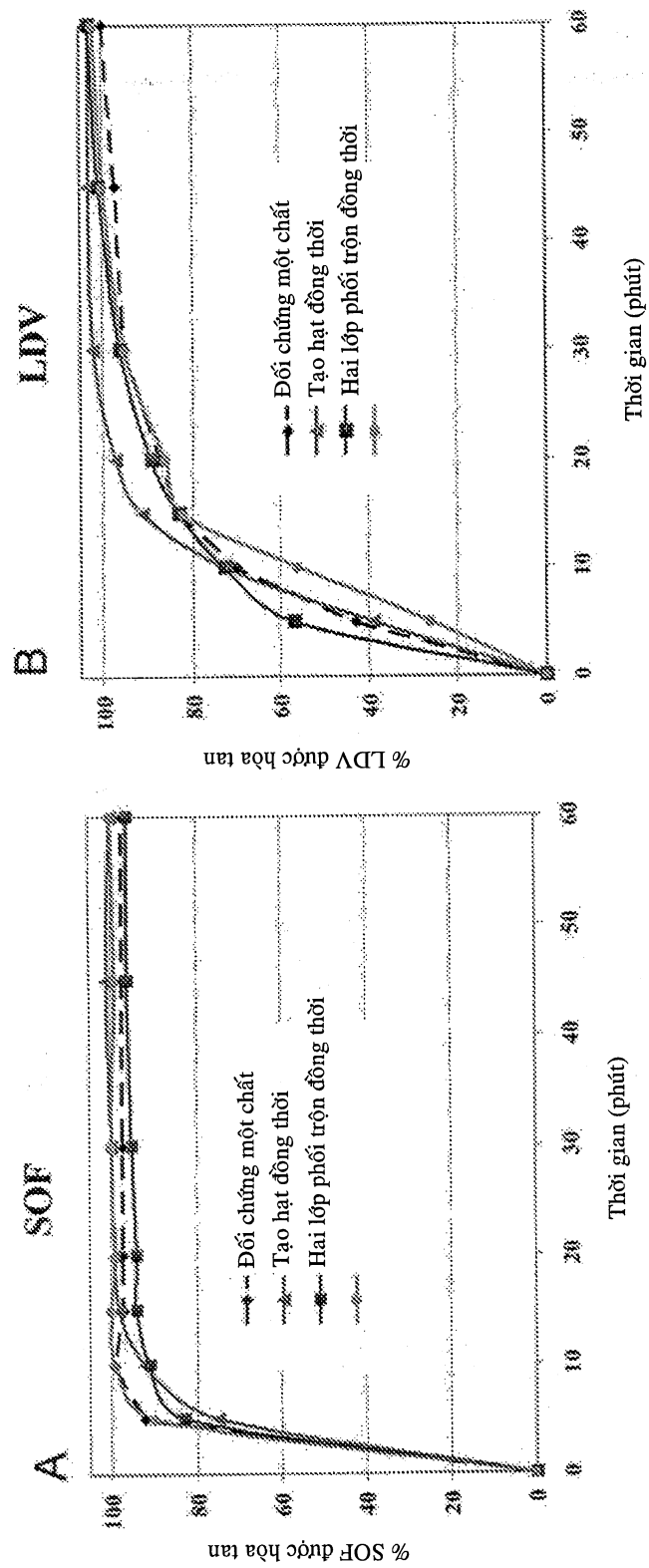


Fig. 8

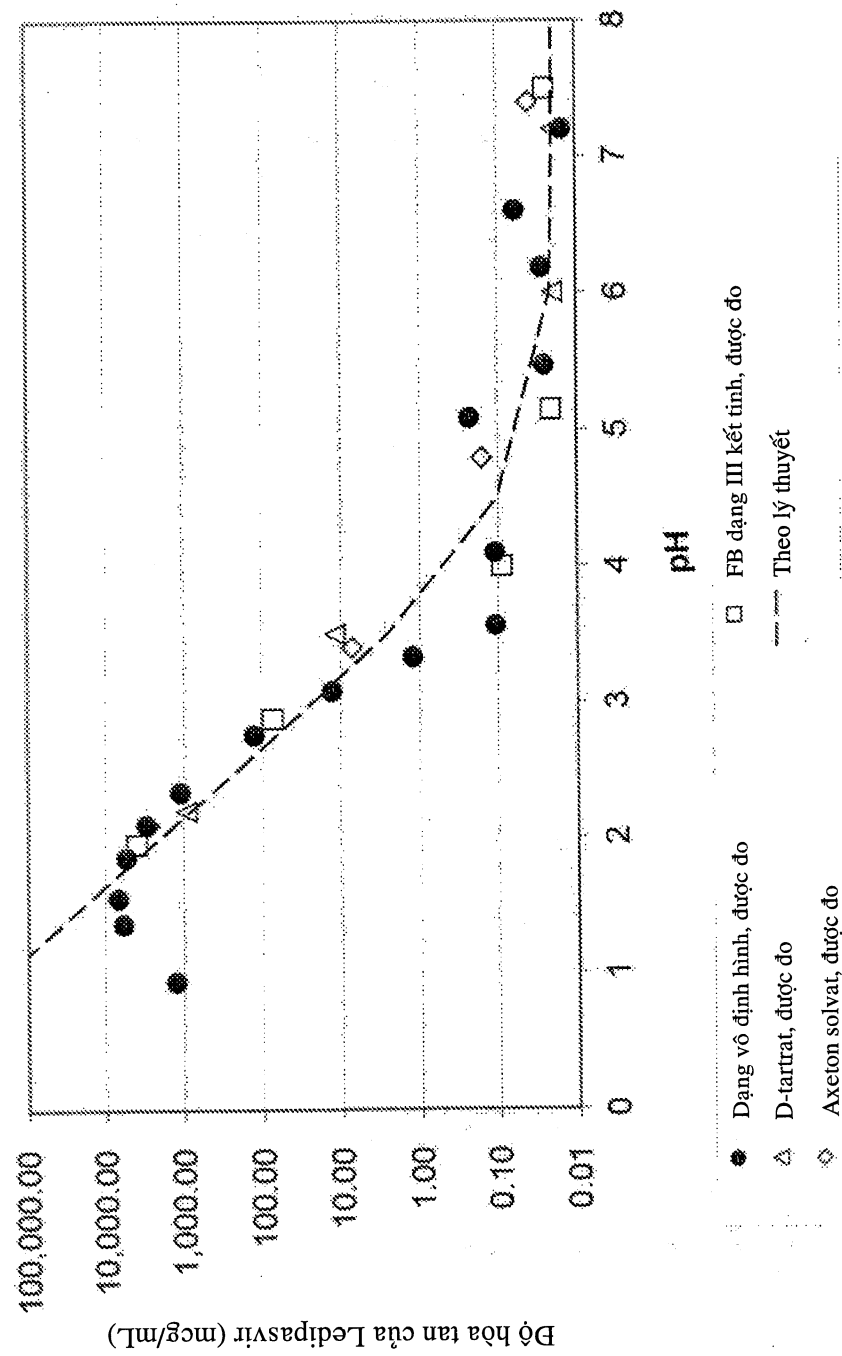


Fig. 9

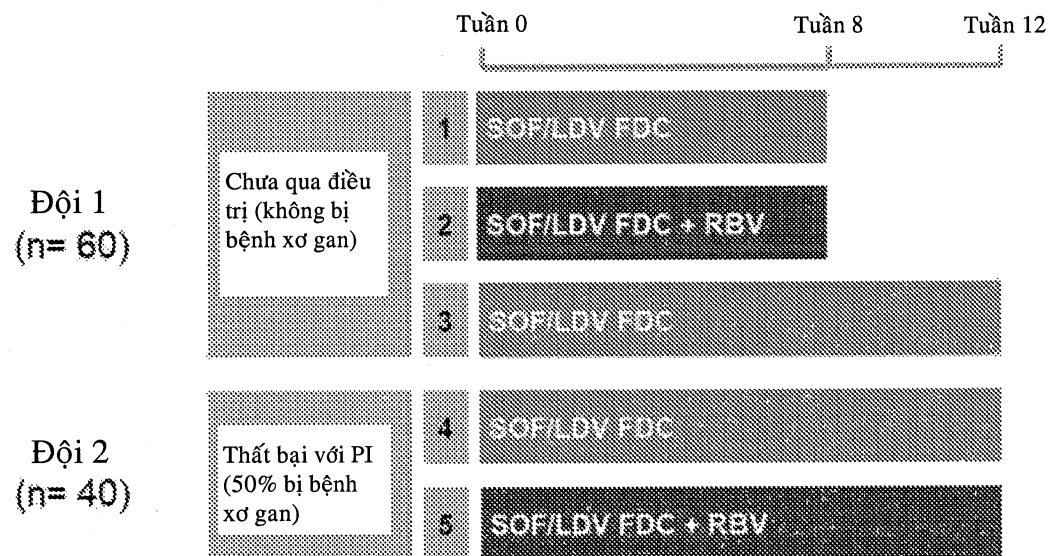


Fig. 10

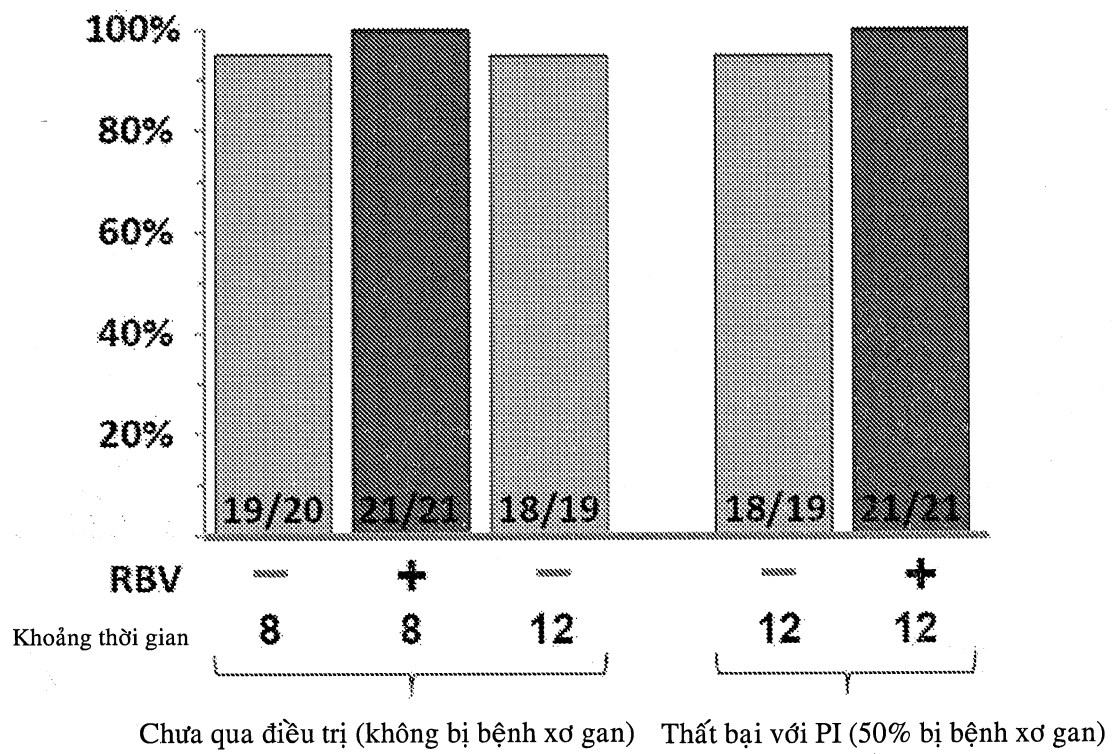


Fig. 11