



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

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

(11)



1-0029250

(51)⁷ A61K 31/404; A61P 31/12; A61K
31/426

(13) B

(21) 1-2011-03242

(22) 22/04/2010

(86) PCT/EP2010/055317 22/04/2010

(87) WO2010/122087 28/10/2010

(30) 61/172,722 25/04/2009 US

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/02/2013 299A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) TRAN, Jonathan Q. (US).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ VIRUT VIÊM GAN C,
KIT VÀ GÓI DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I dùng để điều trị virut viêm gan C bằng cách sử dụng nó cùng với ritonavir và các dược phẩm chứa chúng với mục đích nâng cao các mức hợp chất có công thức I trong máu bằng cách cùng sử dụng với chất ức chế xytocrom P450.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và ritonavir dùng để điều trị virus viêm gan C (HCV). Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và ritonavir.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus viêm gan C (HCV) là nguyên nhân chính của bệnh gan mãn tính trên toàn thế giới. (Boyer, N. *et al.*, *J. Hepatol.* 2000 32:98-112). Tổ chức y tế thế giới (WHO) dự đoán rằng có hơn 170 triệu người trên toàn thế giới (hoặc khoảng 3% dân số thế giới) bị nhiễm HCV axit ribonucleic sợi đơn (ARN). (G.M.Lauer and B.D. Walker, *N. Engl. J. Med.* 2001 345:41-52). Khoảng một phần năm số bệnh nhân nhiễm bệnh mãn tính bởi HCV cuối cùng sẽ phát triển thành xơ gan, phải chịu tỷ lệ mắc bệnh và tử vong lớn, bao gồm suy gan và caxinom tế bào gan (T.J. Liang *et al. Ann. Intern. Med.* 2000 132:296-305; M.W. Fried *et al. N. Engl. J. Med.* 2002 347:975-982). Sự lây nhiễm HCV là dấu hiệu quan trọng nhất để cấy ghép gan ở Mỹ (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. 2002 June 10-12 19(3):146; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768714>).

HCV được phân loại như là thành viên của họ virus *Flaviviridae* mà họ này bao gồm các flavivirus, các pestivirus, và haptavirus giống kể cả virus viêm gan C (Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*. In: Fields Virology, Editors: B. N. Fields, D. M. Knipe and P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., Chapter 30, 931-959, 1996). HCV là virus vỏ bao chứa hệ gen ARN sợi đơn chiều dương khoảng 9,4 kb. Hệ gen của virus gồm có vùng không dịch mã bảo toàn cao 5'(UTR), khung đọc mở dài mã hoá tiền chất polyprotein của khoảng 3011 axit amin, và UTR 3' ngắn.

Phân tích di truyền HCV đã nhận dạng sáu kiểu di truyền lệch khoảng hơn 30% ở trình tự ADN. Có trên 30 kiểu phụ đã được nhận biết. Ở Mỹ khoảng 70% cá thể bị nhiễm bệnh bị bệnh nhiễm Typ 1a và 1b. Typ 1b là kiểu phụ phổ biến nhất ở châu Á. (X. Forns and J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* 1999 3:693-716; J. Bukh *et al.*, *Semin. Liv. Dis.* 1995 15:41-63). Đáng tiếc là nhiễm typ 1 đề kháng lại với việc điều trị nhiều hơn các kiểu gen typ 2 hoặc typ 3 (N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000 13:223-235).

Hệ gen HCV mã hoá polyprotein của 3010-3033, axit amin (Q. L. Choo, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991 88:2451-2455; N. Kato *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990 87:9524-9528; A. Takamizawa *et al.*, *J. Virol.* 1991 65:1105-1113). Các protein cấu trúc virus bao gồm protein lõi capsid nhân (C) và hai glycoprotein vỏ, E1 và E2. HCV cũng mã hoá hai proteaza, metaloproteinaza phụ thuộc kẽm được mã hoá bởi vùng NS2-NS3 và serin proteaza mã hoá ở vùng NS3. HCV NS3 proteaza là serin proteaza mà có thể giúp xử lý phần lớn các enzyme virus, và vì vậy được cho là thiết yếu đối với tính lây nhiễm và sao chép virus. Các proteaza đó cần thiết cho sự phân chia của các vùng đặc hiệu của tiền polyprotein thành các peptit trưởng thành. Một nửa carboxyl của protein 5 không cấu trúc, NS5B, chứa polymeraza ARN phụ thuộc ARN.

Hiện nay một số lượng hạn chế các liệu pháp đã chấp thuận có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm HCV. Các phương pháp chữa bệnh hiện tại và mới để điều trị bệnh nhiễm HCV và ức chế hoạt tính HCV NS5B polymeraza đã được xem xét trong tài liệu: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, 1999 19:5; Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, October: 1999 80-85; G. Lake-Bakaar, *Curr. Drug Targ. Infect. Dis.* 2003 3(3):247-253; P. Hoffmann *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* 2003 13(11):1707-1723; M. P. Walker *et al.*, *Exp. Opin. Investing. Drugs* 2003 12(8):1269-1280; S.-L. Tan *et al.*, *Nature Rev. Drug Discov.* 2002 1:867-881; J. Z. Wu and Z. Hong, *Curr. Drug Targ-Infect. Dis.* 2003 3(3):207-219.

Ribavirin amit axit (1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic; Virazole[®]) là chất tương tự nucleosit kháng virus phổ rộng, không kích thích bởi interferon. Ribavirin có hoạt tính in vitro kháng lại một vài virus chứa ADN và ARN bao gồm Flaviviridae (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 2000 118:S104-S114). Mặc dù trong liệu pháp đơn ribavirin làm giảm các mức amino transferaza trong huyết thanh tới mức bình thường ở 40% bệnh nhân, nhưng nó không làm giảm các mức HCV-ARN trong huyết thanh. Ribavirin cũng có tính độc đáng kể và được biết là giảm bệnh thiếu máu. Viramidin là tiền dược chất ribavirin chuyển hoá thành ribavirin nhờ adenosin deaminaza trong các tế bào gan (J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* 2006 17(1):33-9).

Các interferon (các IFN) được dùng để điều trị bệnh viêm gan mãn tính trong gần một thập kỷ. Các IFN là các glycoprotein được tạo ra bởi các tế bào miễn dịch trong đáp ứng với bệnh nhiễm virus. Hai loại interferon khác biệt được chấp nhận: Typ 1 bao gồm một vài interferon alpha và một interferon beta, Typ 2 bao gồm interferon gamma. Các interferon typ 1 phần lớn được tạo ra bởi các tế bào lây nhiễm và bảo vệ các tế bào lân cận khỏi lây nhiễm lại. Các IFN ức chế quá trình sao chép virus của nhiều virus, bao gồm HCV, và khi sử dụng làm cách điều trị duy nhất đối với bệnh viêm gan C, IFN ức chế HCV-ARN trong huyết thanh tới các mức không thể phát hiện được. Ngoài ra, IFN bình thường hoá các mức amino transferaza. Đáng tiếc, các hiệu quả của IFN là tạm thời. Ngừng điều trị tạo ra tỷ lệ tái phát là 70% và chỉ 10-15% có đáp ứng virus học duy trì với các mức alanin transferaza trong huyết thanh bình thường (Davis, Luke-Bakaar, *supra*).

Liệu pháp kết hợp điều trị HCV giữa ribavirin và interferon- α hiện nay là tiêu chuẩn chăm sóc cho các bệnh nhân chưa được điều trị HCV. Việc kết hợp ribavirin và PEG-IFN (infra) tạo ra đáp ứng virus duy trì (SVR) được xác định như virus viêm gan C không thể phát hiện được axit ribonucleic (HCV RNA) 24 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp (M.W. Fried *et al. supra*) ở 54-56% bệnh

nhân nhiễm HCV typ 1. SVR đạt tới 80% đối với HCV typ 2 và 3 (Walker, *supra*). Ngoài ra, PEG-IFN được sử dụng bằng cách tiêm, và các tính độc huyết học và toàn cơ thể của PEG-IFN và RBV là khó khăn đối với nhiều bệnh nhân để dung nạp trong thời khoảng điều trị kéo dài cần thiết (tới 48 tuần). Hiện nay, không có phương pháp điều trị SOC nào cho các bệnh nhân hoặc tái phát hoặc không đáp ứng (những người không đáp ứng) với liệu pháp PEG-IFN/RBV. Căn cứ vào tỷ lệ mắc bệnh CHC rất cao trên toàn thế giới, mức độ điều trị thất bại lớn với phương pháp SOC hiện nay, và các vấn đề dung nạp phương pháp SOC hiện nay, thì vẫn tồn tại nhu cầu y khoa quan trọng chưa được thoả mãn nhằm cải thiện và phát triển các quyền chọn lựa điều trị cho các nhóm bệnh nhân. Hiệu quả bảo vệ vật chủ bị cản trở bởi khả năng của HCV để làm gián đoạn, tránh và chống lại đáp ứng miễn dịch của vật chủ, không chỉ bảo đảm sự lây nhiễm virus liên tục mà còn khá thường xuyên chống lại tác động kháng virus của liệu pháp IFN (M.Gale, Jr. and E.M. Foy, *Nature* 2005. 436:939–945). Vì vậy, phương pháp đó nhằm vào chính virus có thể cải thiện các kết quả điều trị so với các phương án chữa bệnh hiện nay.

Một số đích phân tử hiệu nghiệm mới để phát triển được chất như các liệu pháp kháng HCV hiện nay đã được nhận biết bao gồm, nhưng không giới hạn ở, NS2-NS3 proteaza nội tạo, NS3 proteaza, helicaza NS3, NS5B polymeraza. Polymeraza ARN phụ thuộc ARN hoàn toàn cần thiết cho quá trình sao chép của hệ gen ARN, sợi đơn, chiều dương. Enzym này tạo ra sự quan tâm đáng kết của các nhà hoá dược.

Các chất ức chế polymeraza HCV là đích khác cho việc phát hiện được chất và các hợp chất đang triển khai bao gồm R-1626, R-7128, IDX184/IDX102, PF-868554 (Pfizer), VCH-759 (ViroChem), GS-9190 (Gilead), A-837093 and A-848837 (Abbot), MK-3281 (Merck), GSK949614 and GSK625433 (Glaxo), ANA598 (Anadys), VBY 708 (ViroBay).

Các chất ức chế của HCV NS3 proteaza cũng được biết là có tác dụng hữu hiệu để điều trị HCV. Các chất ức chế proteaza trong các thử nghiệm lâm

sàng bao gồm VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503034 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) and ITMN-191 (Intermune). Các chất ức chế proteaza khác ở các giai đoạn phát triển sớm bao gồm MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), BI12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 Phenomix).

WO 2008/046860 bộc lộ tổ hợp dược của chất ức chế HCV NS3/4a hoặc muối dược dụng của chúng như R7227 và chất ức chế xytocrom P450.

Kempf, D.J., et al. (2007) Antiviral Chemistry and Chemotherapy, vol. 18, no. 3, pp. 163 - 167 bộc lộ sự cải thiện dược động học của các chất ức chế proteaza VX-950 và SCH503034 bằng cách cấp liều đồng thời với ritonavir.

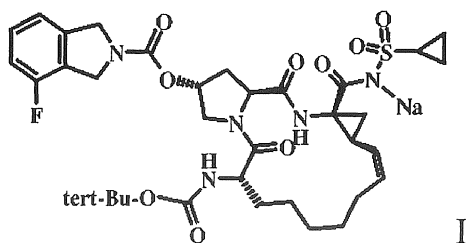
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị điều trị virus viêm gan C bằng cách sử dụng nó cùng với ritonavir và các dược phẩm chứa chúng với mục đích nâng cao các mức hợp chất có công thức I trong máu bằng cách cùng sử dụng với chất ức chế xytocrom P450.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất ức chế NS3 proteaza của virus viêm gan C có công thức I và ritonavir để điều trị virus viêm gan C ở bệnh nhân cần chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I và ritonavir.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, bazơ tự do hoặc muối dược dụng của nó,



và ritonavir, hoặc muối được dụng của nó để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân cần chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó, và ritonavir, hoặc muối được dụng của nó để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân cần chúng, trong đó đồng cung cấp cùng với hợp chất có công thức I và ritonavir, là ít nhất một chất khác được chọn từ tác nhân điều biến miễn dịch và/hoặc chất kháng virus và/hoặc chất ức chế NS3/4A proteaza của HCV khác và/hoặc chất ức chế của NS5B polymeraza và/hoặc chất ức chế virus phổ rộng và/hoặc chất ức chế xytocrom P-450 khác.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, hoặc bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó, và chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 là ritonavir, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit bao gồm chất ức chế NS3 proteaza của virus viêm gan C có công thức I và ritonavir.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất gói được phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, ritonavir, và tài liệu thông tin chứa các chỉ dẫn để sử dụng các chất ức chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ đại lượng “một” hoặc “một” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến một hoặc nhiều đại lượng đó; ví dụ, hợp chất đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất hoặc ít nhất một hợp chất. Như vậy, các thuật ngữ “một” (hoặc “một”), “một hoặc nhiều”, và “ít nhất một” có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liệu trong thành ngữ chuyển tiếp hoặc trong phần chính yếu của yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ "bao gồm" được

giải thích như có nghĩa mở hay không. Nghĩa là các thuật ngữ được giải thích đồng nghĩa với các cụm từ “có ít nhất” hoặc “bao gồm ít nhất”. Khi được sử dụng trong phạm vi của quy trình, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là bao gồm ít nhất các bước đã nêu, ngoài ra có thể bao gồm các bước khác. Khi được sử dụng trong phạm vi của hợp chất hoặc chế phẩm, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là hợp chất hoặc chế phẩm bao gồm ít nhất các đặc điểm hoặc các thành phần đã nêu, ngoài ra còn bao gồm các đặc điểm hoặc các thành phần khác.

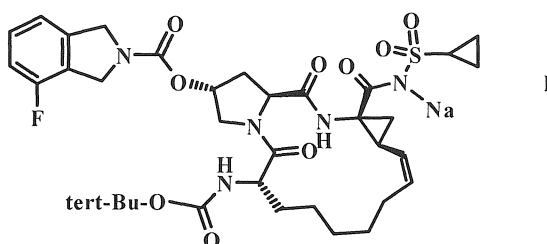
Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là trường hợp hoặc tình huống mô tả sau đó có thể, nhưng không nhất thiết, xuất hiện, và là phần mô tả bao gồm các ví dụ trong đó trường hợp hoặc tình huống xuất hiện và các ví dụ trong đó không xuất hiện.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc liệt kê giới hạn bằng số đối với biến số nhằm truyền đạt rằng sáng chế có thể được thực hiện với biến số tương đương với giá trị bất kỳ nào trong các giá trị nằm trong giới hạn đó. Vì vậy, đối với biến số mà vốn đã rời rạc, thì biến số có thể tương đương với bất kỳ giá trị kiểu số nguyên nào của giới hạn bằng số, bao gồm các điểm kết thúc của giới hạn. Tương tự, đối với biến số mà vốn đã liên tiếp thì biến số có thể tương đương với bất kỳ giá trị thực nào của giới hạn bằng số, bao gồm các điểm kết thúc của giới hạn. Để ví dụ, biến số mà được mô tả như có các giá trị trong khoảng 0 và 2, có thể là 0, 1 hoặc 2 đối với các biến số mà vốn đã rời rạc, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc bất kỳ giá trị thực nào khác đối với các biến số mà vốn liên tiếp.

Cần phải có các chế phẩm và các tổ hợp liệu pháp để điều trị HCV. Hóa liệu pháp kết hợp đã được chứng minh có hiệu quả điều trị HCV, tuy nhiên, sự phù hợp của bệnh nhân tăng khi số lượng liều và tần xuất sử dụng giảm. Các hợp chất và chế độ liều cải thiện sẽ hữu ích trong các liệu pháp chống HCV.

Hợp chất có công thức I (R7227) là chất ức chế peptidomimetic, vòng lớn chọn lọc, rất hiệu nghiệm đối với hoạt tính NS3/4A proteaza được chọn nhằm

triển khai như tác nhân sử dụng qua đường miệng để điều trị bệnh nhiễm HCV do hiệu lực thể hiện bằng cách ức chế proteaza NS3/4A. R7227 xuất hiện đáng kể ở gan của loài động vật, đó là điểm đầu tiên hoặc duy nhất của quá trình sao chép HCV ở người, và có mức độ độc có thể chấp nhận được. R7227 là chất ức chế phân giải protein NS3/4A rất hiệu nghiệm với nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) $\leq 0,225$ nM và mức độ đặc hiệu cao đối với đích dự tính. Trong các thử nghiệm hiệu lực dựa vào tế bào sử dụng đơn vị sao chép HCV genotyp 1, R7227 có IC_{50} là 1,77 nM. R7227 còn các hiệu quả kháng virus hiệp đồng với interferon alfa-2a kết hợp với polyetylen glycol (“pegyl hoá”) (PEG-IFN- α 2a, Pegasys®, Roche) trong cùng thử nghiệm dựa vào tế bào này gợi ý R7227 sẽ được sử dụng trong liệu pháp HCV.



Các xytocrom, đặc biệt là isoform CYP3A4, có thể chuyển hoá R7227 dẫn đến một nhu cầu về các liều cao hơn và thường xuyên hơn để duy trì các mức điều trị hữu hiệu trong máu.

Trong các nghiên cứu cận lâm sàng sớm, việc tạo kiểu hình xytocrom P450 nhờ sử dụng các chất ức chế hoá học gợi ý rằng nhiều isozym CYP bao gồm 3A4, 2C19, 1A2, 2D6, và 2C9 tham gia vào cơ chế chuyển hoá của (R7227). Các thử nghiệm khác với các CYP tái tổ hợp chứng tỏ rằng chỉ CYP3A4 chuyển hoá R7227 tới mức mà có thể tác động tới dược động học. Vì vậy, chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 với lượng hữu hiệu để ức chế sự chuyển hoá của chất ức chế proteaza có thể làm tăng sinh khả dụng của R7227 so với sử dụng không có chất ức chế CYP.

Một số dược chất được chuyển hoá bằng các xytocrom P450 enzym. Các enzym đó thường làm oxy hoá các dược chất tạo ra các đặc tính dược động học

bất lợi (ví dụ các mức trong máu giảm, thời gian bán tồn giảm). Trong các trường hợp đó, việc ức chế sự chuyển hoá dược chất có thể đem lại các cải thiện về mức dược động học của dược chất (xem, ví dụ patent Mỹ No. 6,037,157; D. E. Kempf *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997 41:654-660; W.J. Curatolo and G. Foulds, công bố patent Mỹ 2004/0091527 và M.G. Cordingley, công bố patent Mỹ US2004/0152625). Để xác định liệu việc điều trị kết hợp với chất đối kháng xytocrom P450 có cải thiện dược động học của các cách chuyển hoá dược chất liên quan hay không cần phải giải thích.

Xytocrom P450 (CYP P450) là siêu họ khác nhau và rất lớn của các hemoprotein. Cả hai hợp chất ngoại sinh và nội sinh như các chất nền đối với các isoform xytocrom P450. Xytocrom P450 3A4 (CYP3A4; EC 1.14.13.97), là một trong các enzym quan trọng nhất liên quan đến sự chuyển hoá của các sinh cảnh lạ trong cơ thể. CYP3A4 liên quan đến quá trình oxy hoá của dãy các chất nền lớn nhất trong tất cả các CYP. Mặc dù CYP3A4 chủ yếu được thấy ở gan, nhưng nó cũng có mặt ở các cơ quan và các mô khác của cơ thể.

Bất kỳ chất ức chế CYP nào mà có thể cải thiện dược động học của NS3 proteaza có liên quan đều có thể được sử dụng trong phương pháp của sáng chế này. Các chất ức chế CYP bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ritonavir (WO 94/14436), ketoconazol, troleandomyxin, 4-metyl pyrazol, xyclosporin, clomethiazol, ximetidin, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamin, fluoxetin, nefazodon, sertralin, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdin và erythromyxin.

Ritonavir là chất ức chế hoạt tính CYP3A4 hiệu nghiệm và hiện nay được ở các liều thấp không chữa bệnh (ví dụ 100mg hai lần mỗi ngày) để nâng cao hoặc “tăng” PK của các chất ức chế HIV proteaza khác (các PI). Dựa vào tỷ lệ đồng lây nhiễm HIV/HCV cao, R7227 có thể được dùng để điều trị HCV ở các bệnh nhân đồng lây nhiễm HIV/HCV đã nhận các PI HIV nhắc lại bằng ritonavir, tạo ra các tương tác có thể chấp nhận được giữa các PI HIV nhắc lại bằng ritonavir và R7227.

Tuy nhiên, ngoài hiệu quả ức chế đối với 3A4, ritonavir dường như có thể làm giảm các hoạt tính của các enzyme khác bao gồm các CYP 1A2, 2C9, và 2C19. Mặc dù trong khi sử dụng liều cấp tính, hiệu quả ức chế của ritonavir sẽ có nhiều có khả năng tạo ra các mức R7227 cao, thì việc sử dụng liều mãn tính dự kiến trong liệu pháp HCV có thể kích thích các isoform khác mà có thể oxy hoá R7227 làm thay đổi hiệu quả ức chế mong muốn.

Ritonavir được Abbott Laboratories bán trên thị trường dưới tên NORVIR[®] là chất ức chế HIV proteaza (Chemical Abstract Registry Number 1555213-67-5).

R7227 và ritonavir có thể có dạng liều riêng biệt. Các liều của mỗi loại có thể được sử dụng hoặc đồng thời hoặc gần lúc đó hoặc các liều có thể được sử dụng với các khoảng thời gian khác nhau.

R7227 và ritonavir có thể được cung cấp đồng thời. R7227 và ritonavir có thể có dạng chế phẩm đơn để thuận lợi cho bệnh nhân hơn.

Các mức liều của ritonavir để cùng cung cấp với R7227 cho bệnh nhân từ 25 đến 600mg/ngày, hoặc từ 25 đến 500mg/ngày của R7227 và với liều từ 50 đến 400mg/ngày của ritonavir.

Các mức liều thích hợp khác của ritonavir để cùng cung cấp với R7227 cho bệnh nhân từ 50 đến 300mg/ngày của R7227 và với liều từ 100 đến 200mg/ngày của ritonavir.

Theo một phương án, sáng chế cung cấp hợp chất có công thức I, hoặc bazơ tự do hoặc hoặc muối được dụng khác của chúng, và ritonavir để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan V cho bệnh nhân cần sự điều trị đó.

Liệu pháp kết hợp đã được chứng minh là thành phần có giá trị của liệu pháp kháng virus và ritonavir để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân cần chúng có thể bao gồm cung cấp thành phần khác gồm có chất khác được chọn từ tác nhân điều biến miễn dịch; chất kháng virus; chất ức chế HCV

proteasea khác; chất ức chế của đích khác trong vòng đời HCV; như chất ức chế HCV polymeraza hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị HCV bao gồm đồng cung cấp cùng với hợp chất có công thức I và ritonavir ít nhất một chất khác được chọn từ tác nhân điều biến miễn dịch và/hoặc chất kháng virus và/hoặc chất ức chế khác của HCV NS3/4A proteaza và/hoặc chất ức chế của NS5B polymeraza và/hoặc chất ức chế virus phổ rộng và/hoặc chất ức chế xytocrom P-450 khác.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị HCV, phương pháp này bao gồm cùng cung cấp interferon α -, β - hoặc γ - và/hoặc thymosin và/hoặc ribavirin và/hoặc R7128 cùng với R7227 và ritonavir.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 và chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 được dùng với lượng chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 đủ để nâng cao các mức R7227 trong máu so với các mức trong máu khi không có chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 để làm tăng sinh khả dụng của chất ức chế virus viêm gan C NS3/4A proteaza R7227, hoặc để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng của chất ức chế virus viêm gan C NS3/4A proteaza R7227, trong đó chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 là ritonavir.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 và ritonavir được dùng để làm tăng sinh khả dụng của R7227, hoặc để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng của R7227. Ritonavir được Abbott Laboratories bán trên thị trường dưới tên NORVIR[®] như chất ức chế HIV proteaza (Số đăng ký bản tóm tắt hoá học 1555213-67-5).

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 và ritonavir được dùng để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng của R7227, trong đó R7227 và ritonavir có dạng liều riêng biệt. Các liều của mỗi loại có thể được sử dụng hoặc

đồng thời hoặc gần lúc đó hoặc các liều có thể được sử dụng với các khoảng thời gian khác nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 và ritonavir được dùng để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng của R7227, trong đó R7227 và ritonavir được sử dụng đồng thời. R7227 và ritonavir có thể có dạng chế phẩm đơn để thuận lợi cho bệnh nhân hơn.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 kết hợp với ritonavir được dùng để làm tăng sinh khả dụng của R7227, trong đó R7227 và ritonavir được sử dụng dưới dạng liều đơn, hoặc để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng của R7227, trong đó R7227 và ritonavir được sử dụng dưới dạng liều đơn.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 được dùng và ritonavir để bào chế thuốc nhằm đồng cung cấp bao gồm R7227 với liều từ 25 đến 600mg/ngày, đặc biệt từ 25 đến 500mg/ngày và ritonavir với liều từ 50 đến 400mg/ngày.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả R7227 được dùng và ritonavir để bào chế thuốc làm tăng sinh khả dụng nhằm đồng cung cấp R7227 với liều từ 50 đến 300mg/ngày và ritonavir với liều từ 100 đến 200mg/ngày.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức I, bazơ tự do hoặc muối được dùng khác của chúng, và chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 được dùng để điều trị HCV, hoặc để bào chế thuốc điều trị HCV.

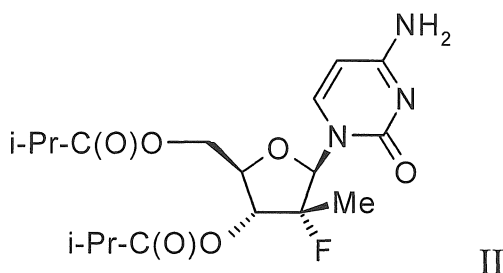
Theo một phương án khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức I, bazơ tự do hoặc muối được dùng khác của chúng, và ritonavir được dùng để điều trị HCV, hoặc để bào chế thuốc điều trị HCV.

Liệu pháp kết hợp đã được chứng minh là thành phần có giá trị của liệu pháp kháng virus và vì vậy điều trị HCV bằng R7227 và ritonavir có thể bao gồm cung cấp thành phần khác gồm có chất khác được chọn từ tác nhân điều biến miễn dịch; chất kháng virus; chất ức chế HCV proteaza khác; chất ức chế

của đích khác trong vòng đời HCV; như chất ức chế HCV polymeraza hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức I và ritonavir được dùng kết hợp với ít nhất một chất khác được chọn từ tác nhân điều biến miễn dịch và/hoặc chất kháng virus và/hoặc chất ức chế khác của HCV NS3/4A proteaza và/hoặc chất ức chế của NS5B polymeraza và/hoặc chất ức chế virus phổ rộng và/hoặc chất ức chế xytocrom P-450 khác để điều trị HCV, hoặc để bào chế thuốc điều trị HCV.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức II (R7128)



cùng với R7227 và ritonavir được dùng để điều trị HCV, hoặc để bào chế thuốc điều trị HCV.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả interferon α -, β - hoặc γ - và/hoặc thymosin và/hoặc ribavirin và/hoặc R7128 cùng với R7227 và ritonavir được dùng để điều trị HCV, hoặc để bào chế thuốc điều trị HCV.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm R7227 hoặc muối được dụng của chúng, chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 là ritonavir.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm R7227, hoặc bazơ tự do hoặc hoặc muối được dụng khác của chúng, chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc

chất mang được dụng, trong đó chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 là ritonavir.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm R7227, hoặc bazơ tự do hoặc hoặc muối được dụng khác của chúng, ritonavir, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm chất ức chế NS3 proteaza của virus viêm gan C theo công thức I và ritonavir.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hộp được phẩm chứa bao gồm hợp chất có công thức I, ritonavir, và một cách tùy ý tài liệu thông tin có các chỉ dẫn về cách thức áp dụng các chất ức chế.

Liều ritonavir thấp được báo cáo là làm tăng mức phơi nhiễm của midazolam, chất mẫu thử nhạy nhất CYP3A, tới gấp khoảng 7 lần (A.A.Mathias *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009 85(1)64-70). Quá trình mô phỏng SimCYP® (SymCYP Limited, Blades Enterprise Centre, John Street, Sheffield S2 4SU, UK) đã dự đoán rằng ritonavir có thể làm tăng mức phơi nhiễm R7227 gấp khoảng 2 và 4 lần, giả thiết rằng mức đóng góp của CYP3A vào việc loại bỏ toàn bộ R7227 lần lượt là 50% và 100%. Khi đồng sử dụng với ritonavir trong thử nghiệm này, mức phơi nhiễm R7227 dự đoán tăng gấp 4 lần vẫn tiếp tục thấp hơn đáng kể mức phơi nhiễm được thấy với liều an toàn và có thể dung nạp cao nhất là 1600mg trong thử nghiệm SAD ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Đa liều ritonavir 100mg mỗi 12 giờ làm tăng đáng kể R7227 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , và C_{12h} bằng xấp xỉ 5,5 lần, 3,25 lần, và 27 đến 42 lần tương ứng. Hiệu quả sử dụng ritonavir đa liều đối với R7227 C_{12h} kém hơn hiệu quả sử dụng ritonavir đơn liều cấp tính có lẽ do cảm ứng của các enzym CYP bởi ritonavir sau khi dùng đa liều làm thay đổi một phần hiệu quả ức chế cấp bởi ritonavir đối

với CYP 3A4. Vì vậy được động học R7227 được cải thiện về căn bản nhờ đồng sử dụng ritonavir.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới rất nhiều dạng liều và chất mang dùng qua đường miệng. Sử dụng qua đường miệng có thể có dạng viên nén, kẹo trứng chim, các viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương, xiro, hoặc huyền phù. Các hợp chất theo sáng chế hiệu nghiệm khi sử dụng bằng cách sử dụng khác nhau bao gồm sử dụng tại chỗ ngoài đường tiêu hoá liên tục (truyền nhỏ giọt trong tĩnh mạch), trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da, và viên thuốc đạn, trong số các cách sử dụng khác. Cách sử dụng ưu tiên thường là qua sử dụng đường miệng nhờ chế độ liều hàng ngày thuận tiện mà có thể được điều chỉnh theo mức độ đau đơn và đáp ứng của bệnh nhân với hoạt chất.

Hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế, cũng như các muối được dùng của chúng, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất mang, hoặc chất pha loãng thông thường, có thể được bào chế ở dạng các dược phẩm và các liều đơn vị. Các dược phẩm và các dạng liều đơn vị có thể bao gồm các thành phần thông thường với các tỷ lệ thông thường, có hoặc không có các hoạt chất và các yếu tố cấu tạo đặc trưng khác, và các dạng liều đơn vị có thể chứa bất kỳ lượng hữu hiệu thích hợp nào của hoạt chất xứng với giới hạn liều hàng ngày dự tính được sử dụng. Các dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng các chất rắn, như các viên nén hoặc các viên nang làm đầy, các chất bán rắn, bột, các chế phẩm giải phóng duy trì, hoặc các chất lỏng như dung dịch, huyền phù, nhũ tương, cồn ngọt hoặc các viên nang làm đầy để sử dụng qua đường miệng; hoặc dưới dạng các viên thuốc đạn để sử dụng qua trực tràng hoặc âm đạo; hoặc dưới dạng các dung dịch tiệt trùng có thể tiêm truyền hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hoá. Chế phẩm thường sẽ chứa khoảng từ 5% đến 95% hoạt chất hoặc các hoạt chất (khối lượng/khối lượng). Thuật ngữ “chế phẩm” hoặc “dạng liều” dự tính bao gồm cả hai chế phẩm dạng rắn và lỏng chứa hoạt chất và chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng hoạt chất có thể tồn tại trong các chế phẩm khác nhau tùy

thuộc vào cơ quan hoặc mô đích và tùy thuộc vào liều mong muốn và các thông số dược động học.

Thuật ngữ “tá dược” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất mà được sử dụng để bào chế dược phẩm, thường là an toàn, không độc và không gây rắc rối cả về mặt sinh học lẫn về mặt khác, và bao gồm các tá dược có thể được chấp nhận để sử dụng cho thú y cũng như sử dụng cho người. Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng riêng rẽ nhưng thường sẽ được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược, các chất pha loãng hoặc các chất mang dược thích hợp được chọn liên quan đến cách sử dụng dự tính và thực tiễn sử dụng thuốc chuẩn.

Thuật ngữ “dược dụng” có nghĩa là nó được sử dụng để bào chế dược phẩm mà thường là an toàn, không độc và không gây rắc rối cả về mặt sinh học lẫn về mặt khác và bao gồm loại mà có thể chấp nhận để sử dụng cho người.

Thuật ngữ dạng "muối dược dụng" của hoạt chất ban đầu có thể tạo ra đặc tính dược động học mong muốn đối với hoạt chất không tồn tại dưới dạng không phải là muối, và thậm chí có thể tác động tích cực tới dược liệu học của hoạt chất về hoạt tính chữa bệnh trong cơ thể. Cụm từ “muối dược dụng” của hợp chất có nghĩa là muối có thể chấp nhận được về mặt dược và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Các muối này bao gồm: (1) các muối cộng axit, điều chế với các axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc điều chế với các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-

phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và các axit tương tự; hoặc (2) các muối được tạo ra khi proton axit có trong hợp chất gốc hoặc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc nhôm ion; hoặc phối trí với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin, và các bazơ tương tự.

Các chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhện, viên thuốc đạn, và các hạt có thể phân tán. Chất mang rắn có thể là một hoặc nhiều chất mà có thể cũng hoạt động như các chất pha loãng, chất tạo hương vị, các chất hoà tan, các chất bôi trơn, chất tạo huyền phù, chất kết dính, chất bảo quản, chất phân rã viên, hoặc chất bao viên. Dưới dạng bột, chất mang thường là chất rắn được nghiền mịn mà là hỗn hợp với hoạt chất nghiền mịn. Dưới dạng viên nén, hoạt chất thường được trộn với chất mang có khả năng gắn kết cần thiết với các tỷ lệ thích hợp và ép thành hình dạng và kích cỡ mong muốn. Các chất mang thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở magie cacbonat, magie stearat, bột talc, đường, lactoza, pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, bơ ca cao, và các chất tương tự. Các chế phẩm dạng rắn có thể chứa, ngoài hoạt chất, các chất tạo màu, hương liệu, các chất làm ổn định, các chất đệm, các chất ngọt nhân tạo và tự nhiên, các chất phân tán, các chất làm đặc, các chất hoà tan, và các chất tương tự.

Các chế phẩm lỏng cũng thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm các chế phẩm lỏng gồm có nhũ tương, xiro, cồn ngọt, các dung dịch nước, các huyền phù hệ nước. Chúng bao gồm cả các chế phẩm dạng rắn được dự tính để chuyển hoá thành các chế phẩm dạng lỏng ngay trước khi sử dụng. Nhũ tương có thể được điều chế thành các dung dịch, ví dụ thành các dung dịch nước propylen glycol hoặc có thể chứa các chất nhũ hoá như lexithin, sorbitan monooleat, hoặc acacia. Các dung dịch nước có thể được điều chế bằng cách

hoà tan hoạt chất trong nước và bổ sung các chất tạo màu, hương liệu, các chất làm ổn định và làm đặc thích hợp. Huyền phù hệ nước có thể được điều chế bằng cách phân tán hoạt chất nghiền mịn trong nước với chất nhót, như gom tự nhiên hoặc tổng hợp, nhựa, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và các chất tạo huyền phù đã biết khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hoá (ví dụ bằng cách tiêm, ví dụ tiêm cùng một lúc một lượng thuốc lớn hoặc truyền liên tục) và có thể có mặt dưới dạng liều đơn vị trong các ống thuốc tiêm, các bơm tiêm làm đầy trước, các hộp chứa đa liều hoặc chất lỏng được pha chế thể tích nhỏ với chất bảo quản bổ sung. Các chế phẩm có thể có dạng như huyền phù, dung dịch, hoặc nhũ tương trong các chất dẫn dạng nước hoặc dầu, ví dụ các dung dịch trong polyetylen glycol chứa nước. Các ví dụ về các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi hoặc các chất dẫn không chứa nước hoặc dạng dầu bao gồm propylen glycol, polyetylen glycol, các dầu thực vật (ví dụ dầu oliu), và các este hữu cơ có thể tiêm truyền (ví dụ etyl oleate), và có thể chứa các tác nhân công thức như các chất bảo quản, làm ướt, nhũ hoá hoặc tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc các chất phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể có dạng bột, thu được bằng cách tách kiệt trùng chất rắn kiệt trùng hoặc bằng cách làm đông khô nhanh từ dung dịch để tạo thành trước khi sử dụng với chất dẫn thích hợp, ví dụ nước không chứa chất sinh nhiệt.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng dưới dạng các viên thuốc đạn. Sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, như hỗn hợp của glyxerit axit béo hoặc bơ cacao trước tiên được làm nóng chảy và hoạt chất được phân tán đồng đều, ví dụ bằng cách khuấy. Sau đó hỗn hợp đồng đều nóng chảy được rót vào các khuôn cỡ tiện lợi, làm nguội và làm cho rắn lại.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng trong âm đạo. Thuốc đặt âm đạo, băng vệ sinh, kem, gel, bột nhào, bột hoặc thuốc phun chứa hoạt chất cùng với các chất mang này như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật là thích hợp.

Nếu muốn, các chế phẩm có thể được bào chế với các chất bao ruột thích ứng để sử dụng giải phóng duy trì hoặc có kiểm soát hoạt chất. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dụng cụ phân phối thuốc dưới da hoặc qua da. Các hệ phân phối này là thuận lợi khi việc giải phóng duy trì hợp chất là cần thiết và khi sự tuân thủ của bệnh nhân với chế độ điều trị là quyết định. Các hợp chất trong các hệ phân phối qua da thường gắn vào lớp nền rắn dính vào da. Hợp chất quan tâm có thể cũng được kết hợp với chất tăng cường độ thấm, ví dụ Azone (1-dodecylaza-cycloheptan-2-on). Các hệ phân phối giải phóng duy trì được gắn dưới da vào lớp dưới da bằng cách phẫu thuật hoặc tiêm. Các mảnh cấy dưới da bao hợp chất trong màng tan trong lipid, ví dụ cao su silicon, hoặc polyme có thể thoái biến sinh học, ví dụ axit polyactic.

Các chế phẩm thích hợp cùng với các chất mang, các chất pha loãng và các tá dược được mô tả trong tài liệu *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Nhà khoa học bào chế có kỹ năng có thể cải biến các chế phẩm trong các chỉ dẫn của bản mô tả để tạo ra nhiều chế phẩm cho cách sử dụng đặc biệt mà không làm cho các chế phẩm theo sáng chế không ổn định hoặc làm hại tới hoạt tính chữa bệnh của chúng.

Việc cải biến các hợp chất gốc để làm cho chúng hoà tan hơn trong nước hoặc các chất dẫn khác, ví dụ có thể dễ dàng đạt được bằng các cải biến nhỏ (điều chế muối, este hoá, v.v.), là đã biết rõ trong kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật. Cũng đã biết rõ trong kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật để cải biến cách sử dụng và chế độ liều của hợp chất cụ thể để quản lý dược động học của các hợp chất gốc để đạt được hiệu quả có lợi tối đa ở các bệnh nhân.

Đồng sử dụng bao gồm cung cấp từng chất ức chế dưới dạng liều tương tự hoặc dưới các dạng liều khác nhau. Khi sử dụng với các dạng liều khác nhau, các chất ức chế có thể được sử dụng cùng lúc hoặc khác nhau và theo thứ tự bất kỳ. Vì vậy, sáng chế này đề xuất các phương pháp trong đó chất ức chế CYP

được sử dụng cùng với chất ức chế NS3/4A proteaza của virus viêm gan C dưới dạng liều giống nhau hoặc các dạng liều riêng biệt.

Nếu chất ức chế CYP và chất ức chế proteaza được sử dụng dưới các dạng liều riêng biệt thì từng chất ức chế có thể được sử dụng gần như đồng thời. Theo cách khác, chất ức chế CYP có thể sử dụng ở khoảng thời gian bất kỳ nào gần lúc sử dụng chất ức chế proteaza. Tức là, chất ức chế CYP có thể được sử dụng trước, cùng với, hoặc sau chất ức chế NS3/4A proteaza. Khoảng thời gian sử dụng sẽ sao cho chất ức chế CYP tác động đến sự chuyển hoá của chất ức chế proteaza. Ví dụ, nếu chất ức chế proteaza được sử dụng đầu tiên thì chất ức chế CYP sẽ được sử dụng trước khi chất ức chế proteaza được chuyển hoá và/hoặc bài tiết.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị bệnh" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng cần thiết để làm giảm các triệu chứng của bệnh ở một cá thể. Hiệu quả chữa bệnh mức độ trong liệu pháp HCV thường được xác định bằng cách đo các mức ARN virus. Liều sẽ được điều chỉnh theo các nhu cầu riêng biệt trong từng trường hợp cụ thể. Liều đó có thể thay đổi trong các giới hạn rất rộng tùy thuộc một số các nhân tố như mức độ trầm trọng của bệnh cần điều trị, độ tuổi và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân và các thuốc khác mà bệnh đang điều trị, cách và dạng sử dụng và sở thích và kinh nghiệm của bác sỹ liên quan.

Các mức liều trong khoảng 100 và 800mg mỗi ngày, tốt hơn là trong khoảng 200 và 600mg chất ức chế NS3 proteaza mỗi ngày được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh do HCV gây ra. Đối với chất ức chế CYP, các mức liều trong khoảng 50 đến 400mg mỗi ngày sẽ là tiêu chuẩn. Tiêu chuẩn hơn nữa sẽ là các mức liều trong khoảng 100 đến 200mg mỗi ngày. Thông thường, các dược phẩm của và theo sáng chế này sẽ được sử dụng khoảng từ 1 đến 2 lần mỗi ngày. Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với các chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào cách sử dụng cụ thể và vật chủ điều trị. Nói chung, việc điều trị được bắt đầu bằng các liều nhỏ mà ít hơn liều tối đa của hợp

chất. Sau đó, liều được tăng theo các giá trị gia tăng nhỏ cho tới khi hiệu quả tối ưu đối với bệnh nhân cụ thể đạt được. Người có kỹ năng thông thường để điều trị bệnh đã mô tả ở đây, không cần sự thử nghiệm quá mức và dựa vào kiến thức cá nhân, kinh nghiệm và các bộc lộ của sáng chế này, sẽ có thể xác định được lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế cho một bệnh và bệnh nhân đã nêu.

Đại diện cho các dạng liều ritonavir ưu tiên đã được đề cập bởi L. A. Al-Razzak *et al.* trong patent Mỹ số 5,484,801 công bố 16 tháng 1, 1996, patent Mỹ số 5,948,436 công bố 7 tháng 9, 1999, WO 95/07696 công bố 23 tháng 3 1995 và WO 95/09614 công bố 13 tháng 4, 1995.

Các dược phẩm có thể cũng được kê cho bệnh nhân dưới dạng “các gói cho bệnh nhân” chứa toàn bộ đợt điều trị trong một gói đơn, thường là bao bì xộp. Các gói cho bệnh nhân có thuận lợi hơn các đơn thuốc truyền thống, trong đó các dược sĩ chia nguồn thuốc cung cấp của bệnh nhân từ cả lô cung cấp, do bệnh nhân luôn tiếp cận tài liệu chỉ dẫn có trong gói cho bệnh nhân, thường không có trong các đơn thuốc truyền thống. Nội dung của tài liệu đi kèm có thể giúp nâng cao sự tuân thủ của bệnh nhân với các chỉ dẫn của bác sỹ.

Cách sử dụng hỗn hợp của sáng chế bằng gói đơn cho bệnh nhân, hoặc các gói gồm từng chế phẩm cho bệnh nhân, có trong tài liệu đi kèm chỉ dẫn cho bệnh nhân cách sử dụng chính xác sáng chế là đặc điểm phụ thêm mong muốn của sáng chế mà có thể nâng cao sự tuân thủ của bệnh nhân.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế là gói bao gồm ít nhất một chất ức chế NS3 proteaza và chất ức chế CYP 3A4 theo sáng chế và tài liệu thông tin chứa các chỉ dẫn về việc sử dụng hỗn hợp của sáng chế. Theo một phương án khác của sáng chế, gói dược phẩm còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân khác như được mô tả ở đây. Tác nhân hoặc các tác nhân khác có thể được đưa vào cùng gói hoặc trong các gói riêng biệt.

Khía cạnh khác của sáng chế này liên quan đến kit trọn gói cho bệnh nhân để sử dụng điều trị bệnh nhiễm HCV hoặc để phòng ngừa bệnh nhiễm HCV, bao gồm: chế phẩm được đơn hoặc phần lớn chế phẩm được chứa từng thành phần được; hộp chứa (các) chế phẩm được trong quá trình lưu giữ và trước khi sử dụng; và các chỉ dẫn để tiến hành sử dụng thuốc theo cách hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HCV.

Vì vậy, sáng chế này đề xuất các kit để sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp chất ức chế NS3/4A proteaza và chất ức chế CYP (và tùy ý một tác nhân khác) hoặc các dẫn xuất của chúng được điều chế theo cách thông thường. Thông thường, kit này sẽ bao gồm, ví dụ hợp phần của từng chất ức chế và tùy ý (các) tác nhân khác trong chất mang được dụng (và trong một hoặc trong phần lớn các chế phẩm được) và các chỉ dẫn được viết về các sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp.

Theo một phương án khác, kit trọn gói được đề xuất chứa một hoặc nhiều dạng liều để tự sử dụng; phương tiện chứa, tốt hơn là bịt kín, để chứa các dạng liều trong quá trình lưu giữ và trước khi sử dụng; và các chỉ dẫn để tiến hành sử dụng thuốc. Các chỉ dẫn sẽ thường là các chỉ dẫn được viết ra trên tài liệu đi kèm, nhãn, và/hoặc trên các bộ phận khác của kit, và dạng hoặc các dạng liều là như được mô tả ở đây. Mỗi dạng liều được giữ riêng biệt, như trong lá chất dẻo tráng kim loại với mỗi dạng liều tách biệt nhau trong các ô hoặc bong bong riêng biệt, hoặc các dạng liều có thể được giữ trong hộp đơn, như trong chai bằng chất dẻo. Các kit hiện nay thường còn bao gồm phương tiện để bao gói các bộ phận kít riêng biệt, tức là các dạng liều, phương tiện chứa, và các chỉ dẫn được viết ra để sử dụng. Phương tiện để bao gói này có thể có dạng bìa cứng hoặc hộp giấy, bao nhỏ bằng nhựa hoặc kim loại, v.v..

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tăng cường được động học của R7227 ở người trưởng thành khỏe mạnh

Các đối tượng được chọn để tham gia trong thử nghiệm này trong 21 ngày trước khi sử dụng thuốc. Thử nghiệm ghi tên 14 người tình nguyện khoẻ mạnh ((n=14 trên một nhóm). Sơ đồ liều được minh hoạ dưới đây:

BẢNG I					
Quy trình	Ngày thử nghiệm				
	1	2	3	4 đến 11	12
Định liều R7227 ¹	x		x		x
Định liều Ritonavir ²			x	x	x
Thu gom PK	24-h PK		48-h PK		48-h PK
¹ liều đơn sử dụng qua đường miệng 100mg R7227					
² liều sử dụng qua đường miệng mỗi 12 giờ 100mg Ritonavir.					

Chế phẩm R7227 – R7227 được bào chế thành các viên nang gelatin mềm hình ô van đúng cỡ 10 để sử dụng qua đường miệng với nồng độ 100mg trên mỗi viên nang (đương lượng axit tự do khan). Dung dịch làm đầy viên nang gồm có R7227-001, polyetylen glycol PEG400 (Macrogol 400), và hydroxytoluen butylat (BHT). Tất cả các tá dược có tính liên thuộc (NF hoặc EP). Gelatin Typ 195 (NF, EP) được sử dụng làm khối gel lớn cho vỏ nang, với các lượng chất lỏng sorbitol nhỏ 85/70/00 (NF, EP) và nước (USP) được làm các chất dẻo hoá.

Tất cả các thuốc thử nghiệm là sử dụng với bữa ăn. Căn cứ vào các ngày sử dụng R7227 (riêng lẻ hoặc với ritonavir), các thuốc thử nghiệm được sử dụng sau khi hoàn tất bữa ăn sang nhiều chất béo chuẩn và bữa ăn sáng vào các ngày là giống nhau. R7227 được sử dụng qua đường miệng dưới dạng liều đơn là viên nang gel mềm 100mg vào các ngày 1, 3 và 12. Vào các ngày 3 và 12, R7227 được sử dụng với liều ritonavir sáng. Ritonavir 100mg được sử dụng qua đường miệng ngày hai lần (mỗi 12 giờ) từ ngày 3 đến ngày 12.

Các mẫu máu (5mL) được thu gom để xác định các nồng độ R7227 trong huyết tương (các các chất chuyển hoá khi các thử nghiệm khả dụng) theo sơ đồ dưới đây.

Ngày 1, các mẫu PK (5mL) được thu gom trước khi sử dụng R7227 (trước khi sử dụng thuốc) và vào 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, và 24 giờ sau khi sử dụng R7227;

Các ngày 3 và 12, các mẫu PK (5mL) được thu gom trước khi sử dụng R7227 (trước khi sử dụng thuốc) và vào 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 24, 36 và 48 giờ sau khi sử dụng R7227.

Các thông số PK đầu tiên của R7227 được xác định là $C_{\max}$ và $AUC_{0 \rightarrow \infty}$. Các thông số PK thứ hai của R7227 được đo bao gồm $T_{\max}$ và $AUC_0 \rightarrow \text{last}$, CL/F , $t_{1/2}$, C_{12hr} và C_{24h} . apply

Phân tích phương sai (ANOVA) được áp dụng cho các thông số được động học đầu tiên đã biến đổi theo loga. Các khoảng tin cậy 90% hai bên cho các tỷ lệ của các số trung bình nhân của các thông số đầu tiên ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$ và $C_{\max}$ của R7227) thu được đại diện cho các so sánh dưới đây: (R7227 + Ritonavir) Ngày 3 so với R7227 Ngày 1 và (R7227 + Ritonavir) Ngày 12 so với R7227 Ngày 1

Phân tích phương sai (ANOVA) được sử dụng để phân tích tất cả các thông số thử nghiệm ban đầu nhờ sử dụng mẫu dưới đây:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + s_j + e_{ij}$$

Trong đó Y_{ij} đề cập đến thông số PK cần phân tích, μ đề cập đến số trung bình chung của biến số đã thay đổi, τ_i hiệu quả điều trị cố định; s_j hiệu quả ngẫu nhiên của đối tượng; e_{ij} (sai số). Các độ lệch ngẫu nhiên e_{ij} được thừa nhận là độc lập và thường được phân bố với giá trị không và phương sai chung σ^2 . Các so sánh theo nhóm τ R7227+Ritonavir - τ R7227, phương sai thặng dư σ^2 , và các giới hạn tin cậy 90% đại diện cho các so sánh theo nhóm được ước lượng từ

mẫu ANOVA. Đối với các biến số biến đổi theo loga ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$ và C_{max}), tỷ số của các giá trị trung bình thực theo nhóm và các giới hạn tin cậy đại diện cho tỷ số của các giá trị trung bình của các biến số không biến đổi tương ứng sẽ được tính toán bằng cách nâng lũy thừa của các sai số giá trị trung bình tối thiểu và các giới hạn tin cậy đối với các giá trị biến đổi tương ứng.

BẢNG II						
R7227 PK (đơn vị)	N	Giá trị trung bình tối thiểu bình phương (GLSM)			Tỷ lệ của GLSM (90% CI)	
		Ngày 1 (riêng rẽ)	Ngày 3 (với liều đơn ritonavir)	Ngày 12 (với đa liều ritonavir)	Ngày 3 so với Ngày 1	Ngày 12 so với Ngày 1
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ng*h/mL	12	14,4	82.	79,4	5,70 (4,07, 7,99)	5,50 (4,05, 7,48)
C_{max} (ng/mL)	12	8,40	26,4	27,3	3,14 (1,87, 5,25)	3,25 (2,12, 4,96)
C_{12h} (ng/mL)	8 ^a	0,02	1,00	0,53	50,6 (25,6, 100)	26,9 (17,7, 41,0)
C_{12h} (ng/mL)	12 ^b	0,01	0,55	0,36	65,2 (34,8, 122)	42,4 (25,7, 70,0)
^a Dữ liệu không thiếu, không BLQ (0,010ng/mL) từ tất cả ba ngày điều trị. (BLQ = dưới giới hạn định lượng) ^b . Bao gồm các giá trị ngoại suy C_{12h} từ 4 đối tượng với các giá trị BLQ vào ngày 1						

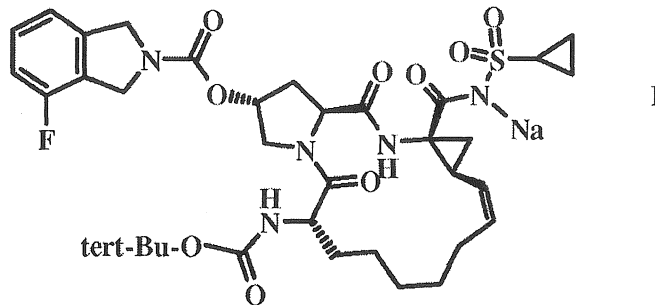
Sáng chế trên đây được mô tả chi tiết khá chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, nhằm mục đích làm rõ và hiểu. Sẽ là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật rằng các thay đổi và các cải biến có thể được thực hiện trong

phạm vi các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Vì vậy, cần hiểu rằng phần mô tả trên đây nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn. Vì vậy phạm vi của sáng chế sẽ được xác định không liên quan đến phần mô tả ở trên, mà thay vào đó sẽ được xác định liên quan đến các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với toàn bộ phạm vi của các phương án tương đương mà với chúng các yêu cầu bảo hộ này được đề cập đến.

Tất cả các patent, các đơn xin cấp patent và các công bố trích dẫn trong sáng chế này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ với các mục đích tới mức tương tự như mỗi patent, đơn xin cấp patent hoặc công bố được thể hiện riêng lẻ như vậy.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, hoặc bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó,



và chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó chất ức chế xytocrom monooxygenaza P450 là ritonavir, hoặc muối được dụng của nó.

2. Kit bao gồm chất ức chế NS3 proteaza của virus viêm gan C có công thức I và ritonavir.

3. Gói dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, ritonavir, và tài liệu thông tin chứa các chỉ dẫn để sử dụng các chất ức chế.