



(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)



1-0030569

(51)⁷ A61K 31/506; A61P 9/00; A61P 3/06

(13) B

(21) 1-2016-03223

(22) 05/02/2014

(86) PCT/NL2014/050068 05/02/2014

(87) WO 2015/119495 A1 13/08/2015

(45) 25/12/2021 405

(43) 26/12/2016 345A

(73) DEZIMA PHARMA B.V. (NL)

Gooimeer 2-35, 1411 DC Naarden, The Netherlands

(72) FORD, John (GB); ROUND, Patrick (GB); KASTELEIN, John (NL);

KAWAGUCHI, Atsuhiko (JP); TOMIYASU, Koichi (JP); OKA, Kozo (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TRUNG CHUYỂN
CHOLESTERYL ESTE (CETP) DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC PHÒNG NGỪA
BỆNH TIM MẠCH

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein trung chuyển este cholesteryl (CETP) dùng để điều trị các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch, cụ thể là bệnh tăng lipid huyết và rối loạn hỗn hợp lipid huyết. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch, trong đó dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu trị liệu của chất ức chế CETP nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein trung chuyển este cholesteryl (CETP) và được phẩm chứa chất ức chế này dùng để điều trị các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao về các bệnh tim mạch, đặc biệt là chứng tăng lipid huyết hoặc rối loạn hỗn hợp lipid huyết.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Những nghiên cứu dịch tễ học trong tương lai đã chỉ ra mối liên hệ chặt chẽ giữa các mức lipoprotein-cholesterol mật độ thấp (LDL-C) và nguy cơ mắc bệnh tim mạch (CVD) (1). Ứng dụng tiếp theo của liệu pháp statin để làm giảm mức độ LDL-C xơ vữa dẫn đến sự giảm đáng kể tình trạng đau ốm bệnh tật và tử vong liên quan đến CVD: cứ mỗi 1mmol/L giảm trong LDL-C dẫn đến sự giảm nguy cơ mắc CVD khoảng 22% và sự giảm 10% tất cả các nguyên nhân dẫn đến tử vong (2). Mặc dù có những lợi ích ấn tượng, song gánh nặng lớn của di chứng bệnh vẫn còn tồn tại mà gây ảnh hưởng lớn lên cả riêng bệnh nhân cũng như là lên chi phí chăm sóc sức khỏe toàn cầu (3). Phương pháp điều trị mới được yêu cầu phải làm giảm cả nguy cơ mắc CVD còn lại ở bệnh nhân.

Một hướng giải quyết mới mà làm giảm LDL-C và nâng cao mức HDL-C đó là ức chế protein trung chuyển este cholesterol (CETP). CETP là một protein huyết tương được tiết ra chủ yếu ở gan và mô mỡ. CETP làm trung gian cho sự trung chuyển este cholesteryl từ HDL tới các hạt chứa apolipoprotein B (Apo B) (chủ yếu là LDL và VLDL) để trao đổi với triglycerit, do đó làm giảm hàm lượng cholesterol trong HDL mà có lợi cho nó trong (V)LDL. Vì vậy, sự ức chế CETP đã được giả thuyết là giữ este cholesteryl không đổi trong HDL-C và giảm hàm lượng cholesterol của các đoạn Apo B xơ vữa.

Mặc dù có bằng chứng chứng minh cho khả năng ức chế CETP trong việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch, nhưng sự phát triển lâm sàng chất ức chế CETP là không hề đơn giản. Hợp chất đầu tiên tiến tới các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 là

torcetrapib được dùng với liều 60mg. Torcetrapib cho thấy là làm tăng HDL-C khoảng 72% và làm giảm LDL-C khoảng 25%, nhưng sau đó ngừng phát triển do vấn đề an toàn bao gồm sự gia tăng các trường hợp mắc bệnh tim mạch không mong muốn và gia tăng tỷ lệ tử vong khi kết hợp với atorvastatin, so với việc chỉ sử dụng atorvastatin (11).

Mặc dù cơ chế của các trường hợp này chưa hiểu rõ, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng đây có thể là hậu quả do tác dụng không mong muốn của torcetrapib như tăng huyết áp, những thay đổi trong các chất điện giải (gia tăng natri và bicarbonat và giảm kali) và gia tăng aldosteron, phù hợp với hoạt tính corticoit khoáng (11,12,13,14,15). Ngoài ra còn có một số bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật cho thấy torcetrapib làm tăng mức biểu hiện của endothelin-1, mà được xác nhận là góp phần vào sự gia tăng rõ ràng (không đáng kể) các trường hợp tử vong do ung thư trong thử nghiệm ILLUMINATE (16,17). Những biểu hiện này có thể liên quan đến liều lượng tương đối cao của torcetrapib.

Tiếp theo, một chất ức chế CETP khác, dalcetrapib, đã được tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2b. Dalcetrapib thể hiện là một chất ức chế yếu làm gia tăng HDL-C tới 30-40% với mức ảnh hưởng tối thiểu lên nồng độ LDL-C nhưng không thể hiện tác dụng không mong muốn như torcetrapib (18,19,20). Gần đây, sự phát triển dalcetrapib cũng đã kết thúc do không cho thấy tính hiệu quả ở nghiên cứu giai đoạn 3 mà ở đó thuốc được sử dụng với liều lượng 600mg. Sự thiếu tính hiệu quả này có thể liên quan đến sự ức chế CETP kém (18).

Hai chất ức chế CETP khác là anacetrapib và evacetrapib, hiện đang trong giai đoạn 3 thử nghiệm lâm sàng. Dữ liệu từ nghiên cứu đang ở giai đoạn 2 cho thấy rằng cả hai đều là chất ức chế CETP không có hoạt tính corticoit khoáng. Anacetrapib 200mg sử dụng mỗi ngày một lần đã thể hiện làm tăng HDL-C khoảng 97% và giảm LDL-C khoảng 36% ở đối tượng khỏe mạnh phục hồi nhanh (21) và anacetrapib 150mg sử dụng mỗi ngày một lần đã thể hiện làm tăng HDL-C tới 139% và làm giảm LDL-C khoảng 40% ở bệnh nhân (22). Evacetrapib (500mg mỗi ngày một lần trị liệu ở bệnh nhân) đã thể hiện làm tăng HDL-C khoảng 129% và làm giảm LDL-C khoảng 36% (23).

Trong các nghiên cứu giai đoạn 3 tiếp theo, liều sử dụng mỗi ngày một lần 100mg anacetrapib đang được đánh giá lâm sàng, trong khi liều sử dụng mỗi ngày một lần 130mg evacetrapib cũng đang được đánh giá. Với liều khá cao như thế của các hoạt chất có thể dẫn đến một số vấn đề.

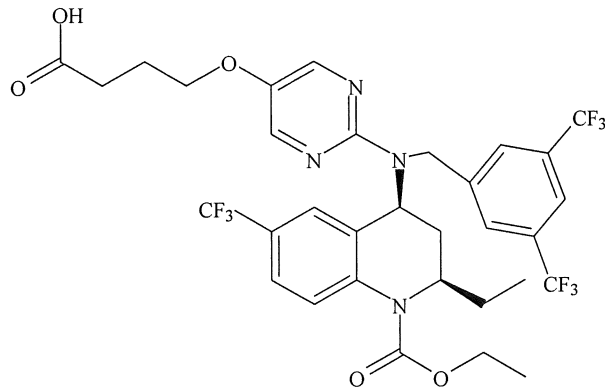
Do thực tế là một lượng tương đối cao các chất ức chế CETP nêu trên đã được sử dụng, các dạng liều dùng theo đường miệng ở dạng rắn, như viên nén hoặc viên nang, sẽ tương đối lớn. Điều này gây ra khó khăn với việc nuốt các viên nén hoặc viên nang như vậy. Thay vào đó, người ta có thể chọn cách sử dụng nhiều viên nén hoặc viên nang nhỏ hơn; tuy nhiên điều này ảnh hưởng tiêu cực đến sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân và chi phí.

Một bất lợi nữa của việc sử dụng chất ức chế CETP hiện nay đó là, do cần phải sử dụng liều lượng tương đối cao để tạo ra sự ức chế CETP, nên nhiều tác dụng phụ và mạnh có thể xảy ra. Điều này có thể ảnh hưởng tiêu cực đến cả sức khỏe thể chất của bệnh nhân cũng như sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân. Hơn nữa, do tính sinh khả dụng thấp hơn của các chất ức chế CETP đã biết, sự biến đổi dược động học giữa bên trong các đối tượng có thể xảy ra. Thêm nữa, do liều tương đối cao cần thiết đối với những chất ức chế CETP đã biết (như anacetrapib) để điều trị có hiệu quả, nên sẽ phải mất vài năm để loại bỏ những chất ức chế CETP này ra khỏi cơ thể (tài liệu tham khảo The American Journal of Cardiology đăng trực tuyến ngày 4 tháng 10 năm 2013: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease Antonio M. Gotto Jr. *et al.*).

Do đó, cần phải thực hiện việc cung cấp chất ức chế CETP mạnh và dễ dung nạp và được phẩm của chúng, mà không được thể hiện những nhược điểm nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến hợp chất:



(sau đây được gọi là hợp chất A) hoặc muối được dụng của chúng sử dụng trong việc điều trị các đối tượng đang mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, trong đó một liều hợp chất A được cung cấp cho các đối tượng nói trên trong khoảng từ 1-25mg mỗi ngày.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập tới được phẩm dùng để điều trị các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, trong đó được phẩm chứa một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó cùng với tá dược được dụng. Liều lượng hợp chất A để cho đối tượng sử dụng với được phẩm theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 25mg mỗi ngày.

Những nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng hợp chất A là chất ức chế CETP mạnh. So với những chất ức chế CETP đã biết khác, chỉ một lượng tương đối thấp của hợp chất A là cần để đạt được sự ức chế CETP gần như hoàn toàn. Cụ thể, việc sử dụng lại liều dùng mỗi ngày một lần chứa hợp chất A với lượng thấp tương đương 2,5mg mỗi ngày đã được chứng minh là đã đủ để đạt được sự ức chế CETP gần như hoàn toàn. Đây là liều dùng thấp hơn nhiều so với liều lượng cần được sử dụng của các chất ức chế CETP khác.

Hơn nữa, các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy rằng hợp chất A được dụng nạp tốt và không gây ra những tác dụng phụ nghiêm trọng. Ví dụ, không quan sát thấy có tác dụng lâm sàng đáng kể nào về huyết áp hay nhịp tim, hợp chất A cũng không ảnh hưởng đến chất điện giải huyết thanh hoặc nồng độ aldosteron. Các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy hợp chất A không chịu các hiệu ứng liên đới đến thức ăn và ở liều lượng được yêu cầu, nó không thể hiện các tác dụng tồn lưu kéo dài sau khi ngừng sử dụng liều dùng.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập tới dược phẩm, trong đó dược phẩm chứa 1-25mg hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế đề cập tới phương pháp bào chế dược phẩm.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “dược phẩm” được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa thông thường và đề cập đến chế phẩm chấp nhận được về mặt dược dụng.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa thông thường và đề cập đến các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều dùng, nằm trong phạm vi của luật y tế phù hợp để tiếp xúc với mô của động vật có vú, cụ thể là người, mà không có độc tính quá mức, sự kích ứng, phản ứng dị ứng và các biến chứng khác tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường và đề cập đến lượng hoặc nồng độ hữu hiệu để tạo ra tác dụng mong muốn ở động vật có vú, ví dụ, làm giảm, loại bỏ, điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh ảnh hưởng đến động vật có vú, cụ thể là người.

Thuật ngữ “kiểm soát” được dùng để chỉ tất cả các quá trình trong đó có thể làm chậm, làm gián đoạn, trì hoãn hoặc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh và các tình trạng bệnh ảnh hưởng đến động vật có vú. Tuy nhiên, “kiểm soát” không phải là loại bỏ hoàn toàn các triệu chứng của bệnh và tình trạng bệnh, mà còn bao gồm cả sự điều trị phòng ngừa.

Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường và là thành phần dược dụng, mà thường được sử dụng trong công nghệ dược để bào chế chế phẩm dạng liều dùng qua đường miệng ở dạng hạt, dạng rắn hoặc dạng lỏng.

Thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường và bao gồm các muối cộng axit và muối bazơ của hợp chất A.

Thuật ngữ “nguy cơ cao” có nghĩa thông thường và để chỉ trạng thái của đối tượng, tốt hơn là người, ở từng cá nhân, hoặc nam hoặc nữ, đều có mức LDL-cholesterol trên 2,6mmol/l, như vậy là họ có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn so với những người có mức LDL-cholesterol thấp hơn.

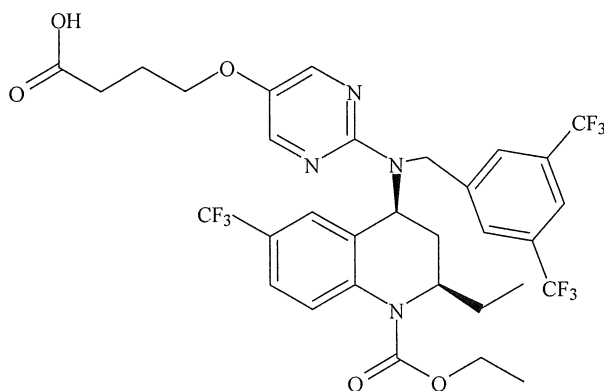
Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường và để chỉ sự chữa bệnh, làm thuyên giảm và điều trị phòng ngừa.

Thuật ngữ “bệnh tim mạch” có nghĩa thông thường và bao gồm bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu ngoại biên, chứng tăng lipit huyết, rối loạn hỗn hợp lipit, tăng beta-lipoprotein máu, giảm alpha-lipoprotein máu, chứng tăng cholesterol máu, chứng tăng triglyxerit máu, chứng tăng cholesterol máu gia đình, chứng đau thắt ngực, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu cục bộ tim, chứng đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương do tái tưới máu, tái phát hẹp sau phẫu thuật tạo hình động mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh nhồi máu não và chứng đột quy não.

Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” có nghĩa thông thường và đề cập tới dạng liều dùng hữu hiệu mà có thể được dùng cho đối tượng, tốt hơn là người, và có thể dễ dàng xử lý và bao gói, duy trì dưới dạng liều đơn vị ổn định về mặt lý-hóa chứa tác nhân điều trị, nghĩa là, hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến hợp chất:



(sau đây được gọi là hợp chất A) hoặc muối được dùng của nó dùng để điều trị các đối tượng, tốt hơn là người, mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch, trong đó liều lượng hợp chất A được cấp cho đối tượng sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 25mg mỗi ngày.

Hợp chất A đã được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP1730152, trong đó hợp chất này đã được xác định là chất ức chế CETP trong số nhiều chất ức chế CETP khác. Hiện nay người ta đã phát hiện ra rằng, hợp chất A có các đặc tính được động học và dược lực học tốt hơn so với các chất ức chế CETP khác

được đề cập trong EP1730152 hoặc được sử dụng lâm sàng, cụ thể, hợp chất A có tính sinh khả dụng tốt hơn nhiều so với các chất ức chế CETP đã biết khác. Người ta cũng nhận thấy rằng hợp chất A có thể được sử dụng lâm sàng hiệu quả với liều lượng tương đối thấp từ 1 đến 25mg mỗi ngày, tốt hơn là từ 1 đến 10mg mỗi ngày. Liều lượng này tốt hơn là được sử dụng dưới dạng dược phẩm chứa hợp chất A và tá dược. Các giải pháp kỹ thuật trước đây chưa bộc lộ hoặc gợi ý rằng có thể sử dụng các chất ức chế CETP hiệu quả ở liều lượng thấp như vậy. Trong tài liệu liên quan đến vấn đề này mà được thực hiện cho anacetrapib và evacetrapib, cả hai hợp chất được yêu cầu thử nghiệm lâm sàng với liều dùng mỗi ngày một lần lớn hơn 100mg.

Tốt hơn là, liều lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10mg hợp chất A mỗi ngày được sử dụng, theo cách khác, liều lượng khoảng 5mg hợp chất A, liều lượng khoảng 10mg hợp chất A hoặc liều lượng khoảng 25mg hợp chất A cũng có thể sử dụng.

Những nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng liều dùng yêu cầu nằm trong khoảng từ 1 đến 25mg mỗi ngày có thể đạt được sự ức chế CETP gần như hoàn toàn, gia tăng đáng kể nồng độ HDL-cholesterol và làm giảm đáng kể mức LDL-cholesterol ở các đối tượng sử dụng hợp chất A. Những nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy rằng các tác dụng này xuất hiện sau khi sử dụng một liều đơn của hợp chất A.

Tuy nhiên, tốt hơn nên cung cấp cho đối tượng cần dùng hợp chất A trong một khoảng thời gian dài sử dụng mỗi ngày một lần liều từ 1 đến 25mg, tốt hơn nữa nên dùng liều từ 5 đến 10mg mỗi ngày một lần. Đối tượng của hợp chất A nên được cung cấp liều mỗi ngày một lần từ 1 đến 25mg, tốt hơn là từ 5 đến 10mg, trong 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 hoặc 200 tuần.

Đặc biệt tốt hơn nếu cung cấp liều từ 1 đến 25mg mỗi ngày cho đối tượng của nó, ví dụ một người đang mắc bệnh hoặc một người có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch trong ít nhất một tuần, tốt hơn là trong ít nhất ba tuần.

Những nghiên cứu lâm sàng cũng chỉ ra rằng việc sử dụng liều tương đối thấp từ 1 đến 25mg của hợp chất A mỗi ngày, tốt hơn là từ 5 đến 10mg mỗi ngày, không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng. Ví dụ, không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào được quan sát thấy trên huyết áp và nhịp tim, cũng như sử dụng hợp chất A ở hàm lượng yêu cầu không thấy xuất hiện những ảnh hưởng không mong muốn như trên chất điện giải huyết thanh hoặc nồng độ aldosteron. Nó cũng chỉ ra rằng việc dùng liều

yêu cầu mỗi ngày của hợp chất A không chịu ảnh hưởng từ thực phẩm và tại liều yêu cầu cũng không xuất hiện ảnh hưởng di căn kéo dài sau khi ngừng sử dụng thuốc do sự tiêu tan thuốc không hoàn toàn.

Việc sử dụng liều mỗi ngày của hợp chất A từ 1 đến 25mg, tốt hơn nên dùng liều từ 5 đến 10mg, đặc biệt phù hợp trong việc điều trị cho người mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, như bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu ngoại biên, máu nhiễm mỡ, rối loạn mỡ máu, tăng beta-lipoprotein máu, giảm alpha-lipoprotein máu, tăng cholesterol máu, tăng triglycerit máu, tăng cholesterol máu gia đình, đau thắt ngực, thiếu máu cục bộ, thiếu máu cơ tim, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tổn thương do tái tưới máu, tái hẹp sau phẫu thuật tạo hình động mạch, tăng huyết áp, nhồi máu não, đột quỵ não.

Theo góc nhìn về sự giảm đáng kể hoạt độ CETP, sự giảm đáng kể nồng độ LDL-cholesterol huyết tương và sự tăng đáng kể nồng độ HDL-cholesterol huyết tương, không có tác dụng phụ và ảnh hưởng từ thực phẩm, đã cho thấy rằng liều mỗi ngày từ 1 đến 25mg, tốt hơn là từ 1 đến 10mg của hợp chất A đặc biệt phù hợp trong việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh rối loạn hỗn hợp lipit huyết, tăng lipit huyết, hoặc cụ thể là chứng tăng lipit huyết nguyên phát.

Ngoài hợp chất A này, muối được dụng của chúng cũng có thể được sử dụng. Muối được dụng của hợp chất A bao gồm cả các muối cộng axit và muối bazơ của nó, chẳng hạn như các muối canxi, kali hoặc natri. Việc đánh giá xem muối nào là thích hợp được đề cập trong tài liệu tham khảo “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” của Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Muối được dụng của hợp chất A có thể điều chế dễ dàng bằng cách trộn đồng thời các dung dịch của hợp chất A và các axit hoặc bazơ mong muốn nếu cần. Muối có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối có thể thay đổi từ sự ion hóa hoàn toàn cho tới mức gần như không phân ly.

Sáng chế cũng đề cập đến các solvat được dụng của hợp chất A và các dược phẩm chứa các solvat này dùng để điều trị các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch nói trên.

Cái gọi là “tiền dược chất” của hợp chất A cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các dẫn xuất như vậy của hợp chất A có thể có ít hoặc bản thân chúng không có hoạt tính dược lý, nhưng khi được sử dụng trong cơ thể thì được chuyển hóa thành hợp chất A có hoạt tính ức chế CETP mong muốn. Các dẫn xuất như vậy trong sáng chế được gọi là “tiền dược chất”. Tiền dược chất theo sáng chế, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách thay thế các nhóm chức phù hợp trong hợp chất A bằng các gốc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dưới dạng “các gốc tiền chất” được mô tả trong ví dụ “Design of Prodrugs” của H.Bundgaard (Elsevier, 1985).

Liều yêu cầu của hợp chất A nên được sử dụng qua đường miệng cho các đối tượng cần dùng. Tốt hơn là, hợp chất A được sử dụng dưới dạng dược phẩm. Sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm nuốt, nhờ vậy các hợp chất đi vào trong đường ruột-dạ dày. Theo cách khác, sự sử dụng bằng cách ngậm trong má hoặc ngậm dưới lưỡi cũng có thể được sử dụng trong đó hợp chất A trực tiếp đi vào máu thông qua miệng. Dược phẩm, như được mô tả dưới đây, có thể được phát triển để thuận lợi cho sự sử dụng qua đường miệng.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị cho các đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, trong đó dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất A hoặc muối dược dụng của chúng cùng với tá dược dược dụng. Hợp chất A và muối dược dụng của nó hoặc tiền dược chất có thể được đề cập ở trên.

Liều lượng hợp chất A được sử dụng bởi các đối tượng thông qua dược phẩm theo theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 25mg mỗi ngày, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 10mg mỗi ngày. Theo cách khác, có thể sử dụng liều dùng chứa khoảng 5mg của hợp chất A, liều dùng chứa khoảng 10mg hợp chất A hoặc liều dùng chứa khoảng 25mg của hợp chất A.

Như đã mô tả ở trên, những nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng với một liều tương đối thấp của hợp chất A như vậy thì đạt được sự làm giảm đáng kể hoạt tính CETP, làm giảm đáng kể nồng độ LDL-cholesterol huyết tương và làm tăng đáng kể nồng độ HDL-cholesterol huyết tương. Hơn nữa, nó cũng đã được chứng minh là không xảy ra tác dụng phụ nghiêm trọng nào ở liều dùng như vậy và cũng không quan

sát thấy hiệu ứng liên đới đến thức ăn và rằng hợp chất A không cho thấy tác dụng tồn lưu kéo dài sau khi ngừng sử dụng thuốc.

Các dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng bởi các đối tượng trong khoảng thời gian 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 và 200 tuần. Cụ thể, các đối tượng nên sử dụng dược phẩm trong ít nhất một tuần, tốt hơn là trong ít nhất ba tuần.

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các dược phẩm được bào chế dưới dạng liều đơn vị đơn. Dạng liều đơn vị đơn tốt hơn là dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn, như viên nén hoặc viên nang. Tốt hơn là, dạng liều đơn vị đơn chứa khoảng từ 1 đến 25mg hợp chất A, tốt hơn nữa từ khoảng 5 đến 10mg hợp chất A. Tốt nhất là sử dụng dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn như viên nén hoặc viên nang chứa khoảng từ 1 đến 25mg, tốt hơn là từ 5 đến 10mg hợp chất A.

Dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm ngoài viên nén và viên nang thì còn có các dạng khác như viên ngậm, viên uống, viên nén nhỏ, bột, bột mịn và bột mịn đóng gói trong túi. Dạng liều dùng theo đường miệng ở dạng lỏng mà có thể sử dụng cho dược phẩm trong sáng chế không bị giới hạn bao gồm đồ uống, các dung dịch, nước giải khát và nhũ tương.

Các dược phẩm được sử dụng trong sáng chế bên cạnh hợp chất A bao gồm cả tá dược, ví dụ, thành phần được dụng mà thường sử dụng trong công nghệ dược phẩm để điều chế chế phẩm dạng liều dùng qua đường miệng ở dạng bột mịn, rắn hoặc lỏng.

Ví dụ về các loại tá dược bao gồm, nhưng không bị hạn chế như, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, bột chảy, chất độn và chất pha loãng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng một hoặc nhiều tá dược nói trên cho các đặc tính mong muốn riêng biệt của dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn và/hoặc dạng hạt nhờ các thử nghiệm thông thường và không gây ra bất kỳ sự trở ngại nào khi sử dụng. Lượng tá dược được sử dụng có thể thay đổi trong phạm vi thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các tài liệu tham khảo sau đây được kết hợp tham khảo đề cập đến các kỹ thuật và tá dược được sử dụng bào chế các dạng liều dùng qua đường miệng. Xem “The Handbook of Pharmaceutical Excipients” ấn bản lần thứ 4, Rowe et al., biên soạn, American Pharmaceuticals Association (2003); và “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, ấn bản lần thứ 20, Gennaro biên soạn, Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa khoảng 1 đến 25mg hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng. Tốt hơn là, dược phẩm chứa từ 5 đến 10mg hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Hợp chất A và muối dược dụng của nó và tiền dược chất có thể có thể ở các dạng như nêu trên.

Tốt hơn là, dược phẩm được bào chế dưới dạng liều đơn vị đơn như được mô tả ở trên. Tốt hơn nữa là, dược phẩm nên được bào chế dưới dạng liều dùng qua đường miệng dạng lỏng hoặc dạng rắn, tốt nhất là ở dạng viên nén hoặc viên nang.

Theo phương án ưu tiên, dược phẩm bao gồm viên nén hoặc viên nang chứa khoảng 1 đến 25mg, tốt hơn là từ 5 đến 10mg hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dược phẩm nêu trên. Dược phẩm của hợp chất A có thể được bào chế theo cách thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sáng chế này sẽ được giải thích chi tiết hơn nhờ các ví dụ và sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các ví dụ dưới đây, hợp chất A đã được nghiên cứu trong thử nghiệm *in vitro*, *ex vivo* và lâm sàng. Để tổng hợp hợp chất A, phương pháp được đề cập trong công bố quốc tế số WO2005095409 được sử dụng.

Ví dụ 1: *In vitro* và *ex vivo*

Phương pháp thực nghiệm thử nghiệm *in vitro*

(a) Điều chế huyết tương người

Máu thu được từ những tình nguyện viên nam khỏe mạnh sử dụng chất chống đông EDTA 0,1%, và được li tâm ở 3000 vòng/phút trong 15 phút ở 4°C. Huyết tương người được gom lại, và sau đó được dùng để bào chế HDL được đánh dấu bằng ^3H hoặc được lưu giữ ở -80°C cho thử nghiệm CETP tới khi sử dụng. HDL được đánh dấu bằng ^3H được điều chế với huyết tương người như được mô tả bởi Glenn and Melton (Methods in enzymology. 263; 339-351, 1996). Trọng lượng riêng của huyết tương

được xác định bởi tỷ trọng kế, và mật độ được điều chỉnh tới 1,125 g/mL bằng cách bổ sung KBr rắn. Sau khi li tâm ở 100.000 vòng/phút trong 4 giờ ở 12°C (rôto: 100,4; Optima TLX, Beckman), phần chiết $d > 1,125\text{g/mL}$ được thẩm tách với 4L chất đệm của Tris-nước muối-EDTA (TSE; 50mmol/L Tris, 150mmol/L NaCl, 2mmol/L EDTA, pH 7,4) trong 18 giờ ở 4°C. $[1,2\text{-}^3\text{H(N)}]\text{-Cholesterol}$ (37 MBq/mL) được bổ sung vào phần chiết huyết tương đã thẩm tách với lượng $2\mu\text{Ci/mL}$. Ống nghiệm được gắn kín trong dòng khí N_2 và được ủ ở 37°C trong 18 giờ có khuấy nhẹ để cho phép sự este hóa của cholesterol được đánh dấu phóng xạ bởi LCAT nội sinh. Phần chiết huyết tương đã ủ được điều chỉnh tới $d = 1,21\text{g/mL}$ với KBr rắn, và được li tâm ở 100.000 vòng/phút, ở 12°C trong 5 giờ. Phần chiết HDL được đánh dấu ^3H được thẩm tách với 2L TSE tại 4°C trong 18 giờ. Hoạt tính phóng xạ của HDL đánh dấu ^3H được tính trong máy đếm nhấp nháy lỏng. HDL được đánh dấu ^3H được lưu giữ ở 4°C cho tới khi sử dụng.

(b) Thử nghiệm CETP

Hoạt tính CETP được xác định như tỷ lệ của CE được đánh dấu ^3H trung chuyển từ thể cho HDL tới thể nhận VLDL/LDL. Huyết tương người (94 μL) được ủ trước với các hợp chất được hòa tan trong DMSO (1 μL) trong 24 giờ ở 37°C, và sau đó được ủ trong 4 giờ ở 4°C hoặc 37°C với 5 μL HDL được đánh dấu ^3H . 100 μL thuốc thử phosphotungstat/ MgCl_2 (Wako pure chemical) được bổ sung để kết tủa các lipoprotein chứa apo B. Sau khi li tâm ở vận tốc 3000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, hoạt tính phóng xạ của phần nổi lên trên bề mặt được tính trong máy đếm nhấp nháy lỏng. Hoạt tính CETP được xác định như độ chênh lệch của hoạt tính phóng xạ giữa các mẫu được ủ ở 37°C và 4°C như sau: % ức chế = $100 - \{ \text{dpm (DMSO ở } 4^\circ\text{C} - \text{hợp chất thử nghiệm ở } 37^\circ\text{C}) / \text{dpm (DMSO ở } 4^\circ\text{C} - \text{DMSO ở } 37^\circ\text{C}) \} \times 100$. Nồng độ đạt được mức ức chế 50% của hoạt tính CETP (IC_{50}) được đánh giá.

Phương pháp thực nghiệm thử nghiệm *ex vivo*

(a) Sử dụng hợp chất và thu gom máu

Chuột hamster Syrian Golden được sử dụng cho thí nghiệm sau 1 tuần thích nghi. Sau một đêm bị bỏ đói, chúng được đưa cho uống huyền phù hợp chất trong natri carboxymetylxeluloza 0,5% ở thể tích 10mL/kg. Sau khi gây mê sâu bằng ete, máu

được thu lại từ động mạch chủ ở bụng 3 giờ sau khi sử dụng. Để điều chế huyết thanh, máu thu được được chuyển vào ống nhựa chứa chất hoạt hóa đông máu, đợi trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và li tâm. Hoạt tính CETP huyết thanh được xác định ngay.

(b) Xác định hoạt tính CETP huyết thanh ex vitro

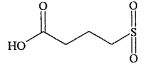
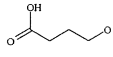
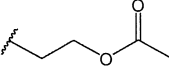
95 μ L huyết thanh được bổ sung vào 5 μ L muối đệm natri phosphat 0,1mM (độ pH = 7,0) chứa 1,5mM axit 5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzoic) trong hai đĩa đáy chữ V có 96 lỗ. Một đĩa được ủ ở 4°C và đĩa còn lại được ủ ở 37°C. Sau 18 giờ ủ, mỗi mẫu được trộn với 100 μ L thuốc thử để kết tủa các lipoprotein chứa apolipoprotein B (thuốc thử phosphotungstat/MgCl₂, Wako pure chemical), sau 10 phút tại nhiệt độ trong phòng rồi li tâm. Cholesterol tổng (TC) và cholesterol tự do (FC) trong phần nổi lên trên bề mặt được xác định bằng các sử dụng các kit có bán trên thị trường (Cholesterol E-test wako, và Free Cholesterol E-test wako; Wako pure chemical). Este cholesteryl (CE) được tính bằng cách lấy TC trừ FC. Hoạt tính CETP được xác định theo công thức sau:

$$\text{Hoạt tính CETP} = [\text{mức trung chuyển CETP}] * / [\text{giá trị CE trong mẫu ủ ở 4°C}]$$

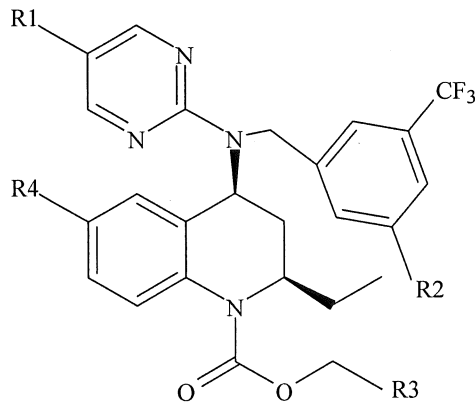
* mức trung chuyển CETP = [giá trị CE trong mẫu ủ ở 4°C] - [giá trị CE ở mẫu ủ ở 37°C]

(c) Kết quả

Hợp chất ví dụ #	Thành phần cấu trúc ở các vị trí chỉ định				IC ₅₀ in vitro (μ M)	ex vitro (% ức chế)
	R1	R2	R3	R4	Huyết tương của người (24 giờ trước khi ủ)	3mg/kg (CMC)
Hợp chất A		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,064	79,2
1		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,21	57,5
2		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,23	38,4
3		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,45	5,4
4		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,79	8,6
5		CF ₃	CH ₃	CF ₃	1,7	6,2

6		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,22	3,9
7		CF ₃		CF ₃	0,11	25,4

Cấu trúc lõi là:



Ví dụ 2: Nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép của các đối tượng nhận nhiều liều hợp chất A hoặc giả dược

Chương trình nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng là nghiên cứu liều dùng lặp ở 5 nhóm đối tượng nam gốc Kavkaz có độ tuổi từ 18 đến 55. Mỗi đối tượng được nhận một liều đơn hợp chất A/giả dược dùng qua đường miệng ở ngày 1, tiếp tục là các liều dùng mỗi ngày một lần ở các ngày thứ 8 đến 35 (5mg hợp chất A/giả dược – nhóm 1) hoặc các ngày thứ 8 đến 28 (1, 2,5, 10 và 25mg hợp chất A/giả dược –các nhóm 2 đến 5). Tất cả các liều dùng được sử dụng ở trung tâm nghiên cứu sau bữa sáng tiêu chuẩn. Các đối tượng trong mỗi nhóm được chỉ định để nghiên cứu điều trị ở tỷ lệ 10 hợp chất A trên 2 giả dược. Các mẫu máu cho các đánh giá được động học và dược lực học (hoạt tính CETP, nồng độ CETP, HDL-C, LDL-C, cholesterol toàn phần, triglycerit) được thu gom trước khi sử dụng mỗi liều và ở các khoảng thời gian trong khi nghiên cứu cho đến 336 giờ sau liều sau cùng. Điểm dược lực học thứ phát (bao gồm các apolipoprotein A1, A2, B, và E, HDL2-C, HDL3-C, các phospholipit, HDL-cholesterol tự do [HDL-FC], HDL-este cholesteryl [HDL-CE], HDL-các phospholipit [HDL-PL], HDL-triglycerit [HDL-TG], và cỡ hạt LDL) được xác định ở các khoảng thời gian tới ngày sử dụng liều sau cùng. Nước tiểu được thu gom để đánh giá được động học từ trước khi sử dụng liều và ở các khoảng thời gian lên đến 72 giờ sau liều thứ nhất và liều sau cùng. Các đánh giá an toàn bao gồm các tác dụng phụ, huyết áp và nhịp tim, ECG, các thử nghiệm an toàn

trong phòng thí nghiệm (bao gồm aldosteron) và các kiểm tra sức khỏe thể chất được tiến hành trong cả hai nghiên cứu.

Phương pháp phân tích

Nồng độ huyết tương và nước tiểu của hợp chất A được xác định bằng sắc ký lỏng đã kiểm chứng với các phương pháp phổ khối song song (LC/MS/MS). Giới hạn dưới của sự định lượng (LLQ) cho cả hai thử nghiệm là 0,500ng/mL. Nồng độ huyết tương CETP được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm hấp thu miễn dịch liên kết enzym có hiệu lực (ELISA) với giới hạn dưới của sự định lượng (LLQ) là 0,500µg/mL. Hoạt tính CETP được xác định như tỷ lệ của CE được đánh dấu [³H] truyền từ thể cho HDL đến thể nhận VLDL/LDL. HDL được đánh dấu [³H]CE được bổ sung vào huyết tương người và được ủ trong 4 giờ ở 37°C. Các lipoprotein không có HDL được kết tủa và tách ra khỏi HDL, và mức hoạt tính phóng xạ ở phần nổi lên trên bề mặt được định lượng. Hoạt tính CETP được xác định là sự chênh lệch của hoạt tính phóng xạ giữa các mẫu được ủ ở 37°C và 4°C. HDL-C và LDL-C được đo bằng thử nghiệm đo màu enzym đồng nhất sử dụng máy phân tích Modular (Roche Diagnostics). Cholesterol toàn phần và triglyxerit được đo bằng thử nghiệm enzym đồng nhất sử dụng máy phân tích Modular (cholesterol oxidaza peroxidaza-peroxidaza aminophenazon phenol [CHOP-PAP]) và glyxerol phosphat oxidaza [GPO-PAP] tương ứng. ApoA1, ApoA2, ApoB và ApoE được đo bằng cách đo độ đục miễn dịch sử dụng các thuốc thử của Rolf Greiner Biochemica (Germany) và huyết thanh chuẩn N-apoprotein của Siemens (Germany). Kích cỡ hạt LDL được xác định bằng cách điện di gel gradien. Phần chiết HDL được tách bằng phương pháp kết hợp siêu li tâm-kết tủa (định lượng Beta). Các phần chiết HDL-2 và HDL-3 sau đó được phân tách bằng cách tiếp tục siêu li tâm. Cholesterol toàn phần trong các phần HDL, HDL-2 và HDL-3, cholesterol tự do trong phần chiết HDL, triglyxerit trong phần chiết HDL và phospholipit trong huyết tương và phần chiết HDL được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp enzym và các thuốc thử của Diasys Diagnostics (Germany). Các phép đo được thực hiện trên máy phân tích tự động Olympus AU600 và và hiệu chuẩn bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn phụ từ Roche Diagnostics (cholesterol tổng, các triglyxerit) và Diasys Diagnostics (cholesterol tự do, các phospholipit) tương ứng. Cholesterol este hóa được tính như mức chênh lệch giữa cholesterol tổng và cholesterol tự do.

Phân tích thống kê

Các kích thước mẫu trong nghiên cứu được chọn dựa vào sự cân nhắc thực tế hơn là thống kê. Số lượng đối tượng trong mỗi nhóm được coi là đủ để đánh giá các mục đích chính của mỗi nghiên cứu. Các đối tượng được chỉ định dùng hợp chất A hoặc giả dược trong mỗi nhóm bằng mã ngẫu nhiên do máy tính tạo ra. Các thông số dược động học được xác định bằng phương pháp không phân chia ngăn sử dụng phần mềm WinNonlin version 4.1 (Pharsight Corporation, USA). Tất cả các dữ liệu được liệt kê và tóm tắt bởi nhóm xử lý sử dụng thống kê mô tả. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phần trăm thay đổi tối đa từ đường chuẩn ở từng mức liều lượng hợp chất A được so sánh với giả dược bằng cách sử dụng mô hình ANOVA. Tất cả các phân tích thống kê được tiến hành bằng cách sử dụng SAS version 6.12 hoặc cao hơn (SAS Institute Inc. USA).

Các kết quả dược động học

Trong nghiên cứu này, các nồng độ huyết tương thể hiện sự gia tăng tỷ lệ với liều dùng sau khi sử dụng các liều đơn từ 1 đến 25mg, mặc dù không quan sát thấy tỷ lệ ở trạng thái ổn định: lần lượt gia tăng 7 lần, 9 lần và 12 lần cho $C_{min,ss}$, $AUC_{0-tau,ss}$ và $C_{max,ss}$, so với sự gia tăng 25 lần liều dùng. T_{max} không phụ thuộc vào liều dùng với giá trị trung bình sau 4 đến 6 giờ dùng liều. Sự thay đổi ở mức vừa phải sau liều đơn và liều dùng đa liều với CV đối với C_{max} , C_{min} và các thông số AUC là $\leq 33\%$. Sự đánh giá bằng thị giác các nồng độ thấp chỉ ra rằng hợp chất A đã tiếp cận trạng thái ổn định trong 1 đến 2 tuần sử dụng liều dùng hàng ngày. Chu kỳ bán rã sau cùng trung bình của hợp chất A sau khi dùng liều sau cùng là từ 121 đến 151 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng. Chu kỳ bán rã tương tự được quan sát thấy giữa liều đơn và liều dùng đa liều chứa 5 đến 25mg hợp chất A. Hợp chất A được tích lũy với liều dùng mỗi ngày một lần theo cách phụ thuộc vào liều dùng, với mức gia tăng khoảng 6 lần ở 1mg đến mức tăng khoảng 2 lần ở 25mg.

Các kết quả dược lực học

Thông số dược lực học chuẩn là cân bằng qua nghiên cứu các nhóm điều trị. Hợp chất A ức chế mạnh hoạt tính CETP theo cách phụ thuộc vào liều dùng ở cả liều đơn và liều lặp. Sự ức chế CETP gần như hoàn toàn được quan sát thấy sau khi sử dụng các liều lặp 2,5, 5, 10 đến 25mg mỗi ngày một lần hợp chất A (khoảng 92 đến

99%) (Bảng 1). Mức độ ức chế này được duy trì trong suốt thời gian dùng liều lặp và tác dụng lớn nhất của mỗi liều đạt được trong vòng 1 tuần sử dụng liều dùng mỗi ngày một lần. Thời gian ức chế sau khi dùng liều sau cùng phụ thuộc vào liều, với hoạt tính tiếp cận các mức chuẩn khoảng 2 tuần sau khi sử dụng liều thấp nhất (1mg), nhưng vẫn đạt khoảng 50% dưới mức chuẩn ở 2 tuần sau khi dùng liều lượng 10 và 25mg. Mặc dù hoạt tính CETP giảm với việc sử dụng liều hợp chất A, nhưng nồng độ của CETP đã gia tăng theo cách phụ thuộc vào liều dùng sau khi sử dụng cả liều đơn và liều dùng đa liều. Nồng độ CETP gia tăng so với đường chuẩn khoảng 2,5 đến 2,8 lần sau 3 tuần sử dụng liều dùng mỗi ngày một lần với 10mg và 25mg hợp chất A. Các nồng độ CETP giảm song song với các nồng độ huyết tương thuốc. Sau khi ngừng sử dụng hợp chất A, sao cho nồng độ tiếp cận các giá trị đường gốc trong 2 tuần sau khi sử dụng 1mg và 5mg hợp chất A, ngược lại, các nồng độ vẫn cao hơn khoảng 1,4 lần so với đường gốc ở 2 tuần sau khi sử dụng 10mg và 25mg hợp chất A. Sự thay đổi tối đa tỷ lệ phần trăm ở hoạt tính CETP và các nồng độ CETP được thống kê là rất khác so với giả dược ($p < 0,0001$) ở tất cả các mức liều dùng hợp chất A (1 đến 25mg).

Các nồng độ HDL-C tăng phụ thuộc vào liều theo liều dùng đa liều. Liều sử dụng mỗi ngày một lần của hợp chất A từ 2,5 đến 25mg dẫn đến làm tăng đáng kể HDL-C so với ban đầu trong khoảng 96% lên tới 140%. Các nồng độ LDL-C giảm phụ thuộc vào liều với sự giảm tối đa so với ban đầu khoảng 40% đến 53% từ 2,5 đến 25mg mỗi ngày một lần của hợp chất A. Sự thay đổi tối đa phần trăm so với ban đầu được thống kê là có sự khác biệt đáng kể so với giả dược ($p < 0,0001$) theo liều mỗi ngày một lần của hợp chất A từ 5 đến 25mg trong HDL-C và tiếp theo 10 và 25mg trong LDL-C. Các nồng độ HDL-C và LDL-C bắt đầu trở lại mức ban đầu khi chấm dứt sử dụng hợp chất A là phù hợp với việc mất đi sự ức chế CETP. Có xu hướng cho thấy sự gia tăng trong Apo A-1, Apo E, HDL2-C và HDL3-C, và sự giảm trong các nồng độ Apo B. Sự thay đổi là cao đôi với những biến số này; tuy nhiên các dữ liệu cho thấy rằng tác dụng tối đa có thể đạt được với liều từ 5 đến 10mg mỗi ngày một lần hợp chất A. Không có xu hướng nào liên quan đến liều ở Apo A2 hoặc các phospholipit, nhưng có xu hướng tăng liên quan đến liều trong HDL-FC, HDL-CE và HDL-PL và giảm trong HDL-TG trên phạm vi liều từ 1 đến 10mg và không có thay đổi nào nữa được ghi nhận ở 25mg hợp chất A. Không có thay đổi đáng chú ý trong kích thước phân tử LDL. Ngoài ra, không có bằng chứng nào về bất kì ảnh hưởng nào

có liên quan đến thực phẩm, tuổi tác, giới tính, chủng lên sự thay đổi các biến số được lực học.

Mức độ an toàn

Các liều lặp trên 25mg mỗi ngày một lần được dung nạp tốt ở tất cả các đối tượng. Không có các tác dụng phụ nghiêm trọng và không có đối tượng nào rút khỏi nghiên cứu do các trường hợp có hại. Không có các tác dụng lâm sàng đáng kể đối với huyết áp hoặc nhịp tim, biến số ECG, sự kiểm tra sức khỏe hoặc thử nghiệm an toàn trong phòng thí nghiệm. Cụ thể, hợp chất A không ảnh hưởng đến chất điện giải huyết thanh hay các nồng độ aldosteron.

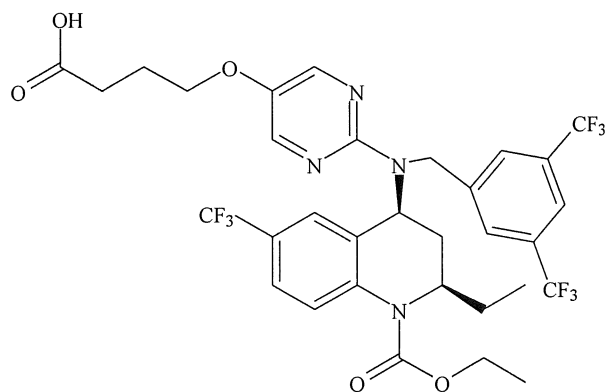
Bảng 1. Sự thay đổi phần trăm lớn nhất từ đường gốc cho các biến số được lực học quan trọng đối với hợp chất A sau khi sử dụng các liều lặp dùng qua đường miệng ở các đối tượng nam giới khỏe mạnh vùng Kavkaz.

Thay đổi % tối đa từ giá trị chuẩn trong:	Giả được (Nhóm 1) N=1	Giả được (các nhóm từ 2-5) N=8	Liều hợp chất A (một lần mỗi ngày)				
			1mg N=10	2,5mg N=10	5mg N=10	10mg N=10	25mg N=10
Thông tin tình trạng ổn định							
Hoạt tính CETP	21,3	-8,9 (14,7)	-66,5 (6,4)	-91,6 (6,4)	-90,9 (7,1)	-97,6 (2,9)	-99,4 (1,1)
Nồng độ CETP	34,9	19,5 (18,4)	128 (34,3)	144 (22,3)	215 (50,9)	249 (49,6)	280 (47,4)
Nồng độ HDL-C	-2,7	10,7 (20,5)	37,9 (20,6)	95,6 (30,4)	118 (33,2)	140 (36,4)	136 (43,9)
Nồng độ LDL-C	25,0	-8,8 (20,8)	-29,6 (6,9)	-39,1 (14,3)	-41,7 (11,4)	-43,6 (14,6)	-53,2 (15,0)
Cholesterol tổng	1,4	-8,1 (18,1)	-12,7 (7,1)	-7,9 (14,2)	-1,4 (12,4)	3,7 (18,2)	7,5 (17,2)
Triglyxerit	-28,8	-46,1 (20,9)	-50,2 (16,2)	-45,8 (16,5)	-20,3 (20,2)	-22,2 (19,9)	-31,4 (25,8)

Giá trị trung bình (SD)

Nhóm 1 nhận được 5mg hợp chất A/giả được vào ngày 1 và các ngày thứ 8 đến 42. Các nhóm từ 2-5 nhận 1, 2,5, 10 và 25mg hợp chất A/giả được vào ngày 1 và các ngày thứ 8 đến 35.

Tên và công thức hóa học của hợp chất A:



{axit 4-[(2-{[3,5-bis(triflomeyl)benzyl] [(2R,4S)-1-(etoxycacbonyl)-2-etyl-6-(triflomeyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]amino}pyrimidin-5-yl)oxy]butanoic}

Tài liệu tham khảo

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;13:1670-1681.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2012 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e12-e230.
4. Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *J Am Coll Cardio*. 2012;60:2041-2048.
5. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M *et al*. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-580.
6. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RPF, Keavney B, Ye Z, Danesh J. *JAMA*. 2008;299:2777-2788.
7. Ridker PM, Pare G, Parker AN, Zee RYL, Miletich JP, Chasman DI. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:26-33.
8. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature*. 2000;406:203-207.

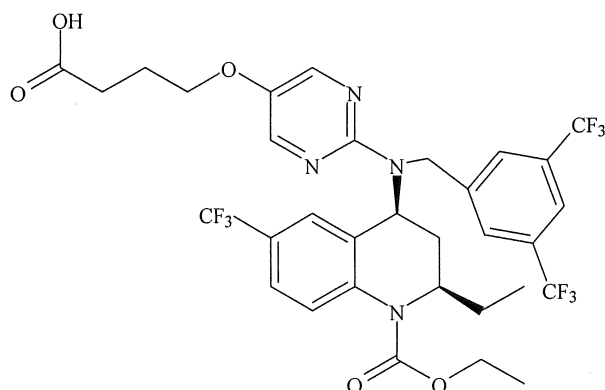
9. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2012;53:1755-1766.
10. Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ESG. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19:3143-3149.
11. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:21009-2122.
12. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L *et al.* Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:1620-1630.
13. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation.* 2008;118:2506-2514.
14. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerosis disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE). *Circulation.* 2008;118:2515-2522.
15. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ *et al.* Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1465-1473.
16. Simic B, Hermann M, Shaw SG *et al.* Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J.* 2012;33:1615-1624.
17. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS *et al.* Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res.* 2012;53:2436-2442.
18. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-2099.
19. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, *et al.* Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009;104:82-91.

20. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, *et al.* Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33:857-65.
21. Krishna R, Bergman AJ, Fallon *et al.* Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent ester cholesterol transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683.
22. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS *et al.* Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009;157:352-360.
23. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP *et al.* Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011;306:2099-2109.
24. Dansky HM, Bloomfield D, Gibbons P *et al.* Efficacy and safety after cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib (MK-0859) in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *Am Heart J.* 2011;162:708-716.
25. Florvall G, Basu S, Larsson A. Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1262-1266.
26. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoproteins A-1 as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J.* 2005;26:210-212.
27. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R *et al.* Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thriyperson/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247-258.
28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853.
29. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction – genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:87-93.

30. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412-423.
31. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen city heart study. *Circulation*. 2008;117:176-184.
32. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503-512.
33. Jaeger BR, Richter Y, Nagel E et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:229-239.
34. Krishna, Garg A, Panebianco D et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP), in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:535-545

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa khoảng 1 đến 25mg hợp chất có công thức:



(sau đây được gọi là hợp chất A) hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 5 đến 10mg hợp chất A.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 5mg hợp chất A hoặc 10mg hợp chất A.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm được bào chế dưới dạng liều đơn vị duy nhất.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm được bào chế dưới dạng liều dùng qua đường miệng dạng lỏng hoặc dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm được bào chế dưới dạng viên nén hoặc viên nang.