



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

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



1-0034462

(51)⁷ A61K 9/00; A61P 31/22; A61K 31/4439 (13) B

(21) 1-2019-07433

(22) 28/06/2018

(86) PCT/EP2018/067457 28/06/2018

(87) WO 2019/002486 A1 03/01/2019

(30) 17178439.0 28/06/2017 EP

(45) 26/12/2022 417

(43) 27/07/2020 388ASC

(73) AICURIS GMBH & CO. KG (DE)

Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, Germany

(72) Yogeshwar Bachhav (IN); Susanne Bonsmann (DE); Tamara Pfaff (DE); Alexander Birkmann (DE); Karl Malcolm (IE).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) THIẾT BỊ DÙNG TRONG ÂM ĐẠO ĐỂ PHÂN PHỐI PRITELIVIR VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT THIẾT BỊ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất thiết bị dùng trong âm đạo giải phóng các hợp chất kháng virus và quy trình sản xuất thiết bị này. Cụ thể, sáng chế đề xuất vòng đặt âm đạo bao gồm chất nền giải phóng ít nhất một hợp chất có hoạt tính kháng vi rút, đặc biệt là hợp chất kháng vi rút Herpes
Nc1cc2c(cc1)nc3cc(NC(=O)c4ccccc4)cc3n2 N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit (muối pritelivir) hoặc muối của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị dùng trong âm đạo giải phóng hợp chất kháng virus. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thiết bị kiểu vòng đặt âm đạo dùng cho âm đạo để dùng trong âm đạo ít nhất một dược chất kháng vi rút, bao gồm hợp chất kháng vi rút Herpes N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4(2-pyridyl)phenyl]-axetamit (sau đây được gọi là "Pritelivir") hoặc muối của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc điều trị và phòng ngừa bệnh nhiễm vi rút Herpes.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vi rút Herpes đơn dạng (Herpes Simplex Virus, HSV) thường gây nhiễm trùng các bộ phận khác nhau cho con người, ví dụ da, miệng, cổ họng, mắt, hệ thần kinh trung ương và vùng hậu môn-sinh dục. HSV có thể được phân biệt thành hai loại, HSV loại 1 (HSV-1) và HSV loại 2 (HSV-2). Trong khi HSV-1 chủ yếu lây nhiễm qua da, miệng, cổ họng, mắt, hệ thần kinh trung ương thì HSV-2 chịu trách nhiệm chính trong việc gây nhiễm vùng hậu môn-sinh dục. Tuy nhiên, cả hai loại HSV này đều có thể lây nhiễm sang cơ quan bất kỳ trong số các cơ quan nêu trên.

Nhiễm HSV-1 và/hoặc HSV-2 là nguyên nhân gây các bệnh như herpes môi (mụn rộp chủ yếu là do nhiễm HSV-1), herpes hệ sinh dục (chủ yếu do nhiễm HSV-2), nhưng đôi khi cũng gây ra các bệnh nghiêm trọng như viêm giác mạc và viêm não. Các vi rút này được phân bố khắp nơi trên thế giới. Một loại thuốc đã biết rõ mà được sử dụng trong điều trị việc nhiễm vi rút Herpes đơn dạng là axyxlovir (2-amino-1,9-dihydro-9-((2-hydroxyetoxymetyl)-6H-purin-6-on), một loại chất ức chế đặc hiệu polymeaza axit deoxyribonucleic (ADN) của vi rút.

Nhiễm trùng vùng hậu môn-sinh dục thường xuất hiện do quan hệ tình dục. Đàn ông thường ít bị nhiễm bệnh hơn phụ nữ. Bao cao su tạo ra khả năng bảo vệ chống nhiễm HSV. Theo đó, quan hệ tình dục không bảo vệ, không dùng bao cao su tạo cơ hội cho vi rút lây nhiễm sang các cá nhân trước đó chưa bị nhiễm. Hơn nữa, cụ thể, nhiễm vi rút Herpes âm đạo khá hiếm nhưng có nguy cơ gây nhiễm trùng hậu sản nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh. Âm đạo là vị trí dùng quan trọng để phân phối thuốc, đặc biệt đối

với phương pháp điều trị cục bộ cho nhiều bệnh khác nhau: như nhiễm vi khuẩn, nấm và động vật nguyên sinh, để phòng ngừa vi rút suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV), phân phối thuốc tránh thai, thuốc diệt tinh trùng hoặc thuốc gây co dạ con khi đẻ và để điều trị các thương tổn tiền ung thư [Pereira R.R., Bruschi M.L., Vaginal mucoadhesive drug delivery systems, Drug Dev. Ind. Pharm. 2012; 38:643–652; Hussain A., Ahsan F., The vagina as a route for systemic drug delivery, J. Control. Release, 2005;103:301–313; Valenta C., The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2005; 57: 1692–1712]. Nó cũng có thể đóng vai trò làm con đường thay thế để phân phối thuốc toàn thân [Owen D.H., Katz D.F., A vaginal fluid simulant. Contraception 1999; 59:91–95]. Việc đề xuất thiết bị dùng trong âm đạo đồng thời không gây kích ứng, tương thích sinh học và ổn định sinh học và đảm bảo sự giải phóng các lượng hữu hiệu thành phần có hoạt tính vẫn còn là một thách thức. Các thành phần này không nên được giải phóng với tốc độ quá cao, mà nên ở tốc độ thích hợp để cung cấp thành phần có hoạt tính ở liều hữu hiệu tương ứng trong khoảng thời gian điều trị mong muốn cho bệnh nhân cần dùng. WO2014/113693 A1 bộc lộ bom thẩm thấu giải phóng biến đổi để phân phối thuốc dùng trong âm đạo theo pH và đưa ra một danh sách dài các bệnh nhiễm HSV có thể được điều trị bằng cách sử dụng, ví dụ, axyxlovir và các thuốc kháng vi rút khác. Tuy nhiên, hiện nay vẫn có nhu cầu đề xuất các biện pháp mới và hiệu quả trong điều trị và phòng ngừa việc nhiễm vi rút Herpes, đặc biệt là việc nhiễm HSV của đường sinh dục.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đạt được các mục tiêu nêu trên và đề xuất thiết bị dùng trong âm đạo để sử dụng pritelivir cũng như phương pháp sử dụng thiết bị này. Pritelivir là hợp chất kháng vi rút thử nghiệm hữu ích trong điều trị HSV (loại 1 và loại 2, tương ứng) như được bộc lộ trong WO2006103011A1. Nó đứng đầu trong nhóm các chất kháng vi rút mới mà ức chế sự sao chép của HSV bằng cách nhắm vào phức hợp enzym helicaza-primaza của vi rút. Không giống như các chất tương tự nucleosit thường được sử dụng để điều trị nhiễm HSV-2 ở đường sinh dục, như axyxlovir, pritelivir không cần hoạt hóa bằng cách phosphoryl hóa và nó cũng có hoạt tính trong các tế bào chưa nhiễm. Pritelivir thể hiện hoạt tính *in vitro* mạnh đối với các chủng phân lập HSV-1 và HSV-2, bao gồm các chủng kháng chất tương tự nucleosit, và thể

hiệu lực trong các nghiên cứu trên động vật, bao gồm cả nghiên cứu về nhiễm trùng đường sinh dục ở chuột lang. Pritelivir cũng đã được báo cáo làm giảm tỷ lệ sự lây nhiễm HSV ở đường sinh dục và số ngày bị thương tổn theo cách phụ thuộc vào liều ở đàn ông và phụ nữ khỏe mạnh bị bệnh herpes đường sinh dục [Wald, A., et al., Effect of pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016. 316(23): trang 2495-2503; Wald, A., et al., Helicaza-primaza inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. N Engl J Med, 2014. 370(3): p. 201-10].

Để đạt được mục đích trên đây, sáng chế đề xuất các phương án sau:

1. Thiết bị để dùng pritelivir trong âm đạo.
2. Thiết bị theo phương án 1, trong đó pritelivir được chọn từ nhóm gồm có dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat.
3. Thiết bị theo phương án 1 bao gồm chế phẩm bao gồm dạng bazơ tự do của pritelivir và/hoặc muối pritelivir mesylat.
4. Thiết bị theo phương án bất kỳ từ 1 đến 3, trong đó thiết bị bao gồm chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học.
5. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, trong đó thiết bị bao gồm chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học bao gồm chất đàn hồi silicon.
6. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, trong đó thiết bị là vòng đặt âm đạo.
7. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir.
8. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng duy trì pritelivir.
9. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng có kiểm soát pritelivir.
10. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir.
11. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng pritelivir tức thì và duy trì có kiểm soát pritelivir.

12. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11, trong đó thiết bị bao gồm pritelivir với tổng lượng ít nhất là 25 mg, ít nhất là 30 mg, ít nhất là 40 mg, ít nhất là 50 mg, ít nhất là 75 mg, ít nhất là 100 mg, ít nhất là 150 mg, ít nhất là 200 mg, ít nhất là 225 mg, ít nhất là 230 mg, hoặc ít nhất là 240 mg.

13. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 và từ 10 đến 12, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir, và trong đó nồng độ cho hiệu quả kháng vi rút herpes đơn dạng $EC_{50} \geq 0,03 \mu M$ được đo sau 24 giờ sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo.

14. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 và từ 10 đến 13, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir, và nồng độ cho hiệu quả kháng vi rút herpes đơn dạng EC_{50} của $\geq 0,03 \mu M$ được đo ít nhất là trong 7 ngày sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo và/hoặc âm đạo và/hoặc mô âm hộ.

15. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 14, trong đó pritelivir có mặt với lượng được chọn từ nhóm khoảng bao gồm 0,01% trọng lượng đến 40,0% trọng lượng, 0,1% trọng lượng đến 20,0% trọng lượng, 0,25% trọng lượng - 10,0% trọng lượng, 0,25% trọng lượng đến 7,5% trọng lượng, và 0,25% trọng lượng đến 1,0% trọng lượng.

16. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15, trong đó pritelivir có mặt với lượng được chọn từ khoảng từ 0,3 đến 5,5% trọng lượng.

17. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 50 \text{ nM}$, $\leq 30 \text{ nM}$, $\leq 20 \text{ nM}$ hoặc $\leq 10 \text{ nM}$.

18. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, trong đó nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 50 \text{ nM}$, $\leq 30 \text{ nM}$, $\leq 20 \text{ nM}$ hoặc $\leq 10 \text{ nM}$.

19. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 18, trong đó nồng độ pritelivir trong dịch âm đạo hoặc trong mô âm đạo hoặc âm hộ trong khoảng thời gian 1-28 ngày sau khi sử dụng thiết bị nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3,000 μM trong khoảng thời gian từ ngày 2 đến ngày 14 sau sử dụng.

20. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 19, khác biệt ở chỗ, liều hằng ngày từ 0,1 đến 500,0 μ g được giải phóng khỏi vòng trong khoảng thời gian từ ngày 2 đến ngày 14 sau khi dùng thiết bị cho bệnh nhân và/hoặc trong đó liều hằng ngày từ 0,1 đến 50,0 μ g được giải phóng được khỏi vòng trong khoảng thời gian từ ngày 14 đến ngày 28 sau khi sử dụng thiết bị.

21. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, khác biệt ở chỗ, nồng độ 0,001 đến 750 μ M của pritelivir có mặt trong mô âm đạo trong 28 ngày và/hoặc khoảng 2,0 đến 250 μ g pritelivir trên mỗi gam mô âm đạo sau khi dùng thiết bị này.

22. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 21, trong đó thiết bị bao gồm ít nhất một thành phần có hoạt tính bổ sung.

23. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22, trong đó thiết bị nêu trên bao gồm ít nhất một thành phần có hoạt tính bổ sung, được chọn từ nhóm hợp chất kháng vi rút, tác nhân chống viêm, chất giảm đau, chất gây mê, chất kháng sinh, hóc môn.

24. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, trong đó thiết bị nêu trên có ít nhất một thành phần có hoạt tính kháng vi rút bổ sung, trong đó thành phần này được chọn từ nhóm gồm có hợp chất kháng vi rút HSV, hợp chất kháng vi rút HIV hoặc cả hợp chất kháng vi rút HSV và HIV.

25. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22 đến 24, trong đó hợp chất kháng vi rút HSV được lựa chọn từ nhóm gồm valacyclovir, acyclovir, famciclovir, penciclovir, ganciclovir, axit glycyrrhizic và dẫn xuất của chúng, *Sambucus nigra*, propolis, L-lysine, docosanol, valganciclovir, hoặc muối, solvat hoặc hỗn hợp của chúng.

26. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22 đến 24, trong đó hợp chất kháng vi rút HIV nêu trên được chọn từ nhóm gồm có tenofovir, emtricitabine, lamivudine, efavirenz, raltegravir, dolutegravir, maraviroc, rilpivirin hoặc muối, solvat hoặc hỗn hợp của chúng.

27. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 26, trong đó thiết bị nêu trên giải phóng pritelivir *in vitro* với lượng từ 10,0 đến 500,0 μ g vào ngày 1 và/hoặc từ 10,0 đến 125 μ g sau một ngày trong dung dịch isopropanol : H₂O theo tỷ lệ thể tích 1: 1 khi được xác định bằng HPLC.

28. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, trong đó thiết bị nêu trên giải phóng pritelivir *in vitro* với tốc độ 0,1-500,0µg/ngày trong dung dịch isopropanol: H₂O theo tỷ lệ thể tích 1: 1 khi được xác định bằng HPLC.

29. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục.

30. Thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc lây truyền vi rút herpes hệ sinh dục.

31. Thiết bị để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án 29 và 30, trong đó vi rút herpes hệ sinh dục được chọn từ loại vi rút dạng đơn.

32. Thiết bị để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án 29 đến 31, trong đó vi rút dạng đơn được chọn từ vi rút Herpes đơn dạng loại 1 và Herpes đơn dạng loại 2.

33. Thiết bị để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án bất kỳ từ 29 đến 32, trong đó việc cắt bỏ phần vi rút gây tổn thương và tái phát đường sinh dục đều bị ức chế.

34. Thiết bị được sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 29 đến 33, trong đó thiết bị này để dùng cho bệnh nhân có nhu cầu được chọn từ nhóm gồm có phụ nữ được chẩn đoán nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục, phụ nữ có kết quả huyết thanh dương tính với HSV, phụ nữ nghi nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục, phụ nữ bị nhiễm hoặc nghi ngờ bị nhiễm vi khuẩn hoặc nấm đường sinh dục hoặc nhiễm vi rút không phải vi rút herpes của đường sinh dục, phụ nữ muốn có thai, phụ nữ có thai, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới được chẩn đoán là nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm trùng đường sinh dục, đặc biệt là nhiễm vi rút herpes đơn dạng, phụ nữ là người được ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng, phụ nữ bị ức chế miễn dịch, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới là người nhận ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới bị ức chế miễn dịch, phụ nữ có con từ 0 đến 18 tuổi được ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng hoặc bị ức chế miễn dịch, phụ nữ bị nhiễm HIV hoặc HPV.

35. Thiết bị để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 29 đến 34, trong đó thiết bị thứ nhất được sử dụng và thay thế bằng ít nhất một thiết bị được sử dụng sau 14 đến 28 ngày và trong đó mỗi thiết bị tiếp theo được sử dụng sau 14 đến 28 ngày để thay thế thiết bị được sử dụng trước đó.

36. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa/phòng ngừa việc nhiễm trùng herpes hệ sinh dục do vi rút herpes đơn dạng loại 1 hoặc 2, hoặc phòng ngừa/phòng ngừa việc lây truyền herpes hệ sinh dục do vi rút herpes đơn dạng loại 1 hoặc loại 2 gây ra mụn rộp sinh dục gây ra bởi vi rút herpes đơn dạng loại 1 hoặc loại 2, bao gồm việc sử dụng thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó cho đối tượng cần dùng.

37. Kit y tế bao gồm ít nhất một thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó trong vật chứa thích hợp và hướng dẫn sử dụng trong bao bì thích hợp.

38. Quy trình sản xuất thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- a) Trộn polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học với pritelivir;
- b) Đúc phun hỗn hợp thu được ở bước a).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sắc ký đồ HPLC đại diện cho dung dịch 8 $\mu\text{g/mL}$ của dạng bazơ tự do của pritelivir (A) và muối pritelivir mesylat (B) với các đỉnh lớn nhất ở 2,887 phút (Fig.1(A)) và ở 2,884 phút trên Fig.1(B)) trong hỗn hợp isopropanol/ H_2O 1: 1.

Fig.2 là sơ đồ DSC đại diện (phép đo nhiệt lượng quét vi phân) và TGA (phân tích đo nhiệt trọng) của dạng bazơ tự do của pritelivir. Pritelivir thể hiện hai vùng chuyển tiếp nhiệt, một vùng nhỏ hơn ở 118°C (do mất dung môi kết tinh và/hoặc chuyển đổi đa hình) và vùng tan chảy tinh thể chính ở 206°C;

Fig.3 là đường cong DSC đại diện cho mẫu bao gồm 10% trọng lượng dạng bazơ tự do của pritelivir trong chất đàn hồi silicon DDU 4320. Tập tính nhiệt hoàn toàn tương tự được quan sát đối với dạng bazơ tự do của pritelivir khi được kết hợp vào chất đàn hồi silicon ở nồng độ% trọng lượng;

Fig.4 là sơ đồ DSC đại diện (phép đo nhiệt lượng quét vi phân) và TGA (phân tích đo nhiệt trọng) của muối pritelivir mesylat. Nguyên liệu muối pritelivir mesylat được cung cấp thể hiện vùng chuyển tiếp rất rộng từ 110 đến 170°C, với bằng chứng về sự phân hủy thuốc ở nhiệt độ trên 210°C. Dựa trên dữ liệu TGA đi kèm, có vẻ như vùng

chuyển tiếp rộng lớn này là do hai quy trình: mất dung môi ở nhiệt độ từ 120 đến 160°C sau đó tan chảy nguyên liệu muối pritelivir mesylat tinh thể ở 170°C;

Fig.5 là đường cong DSC đại diện cho mẫu bao gồm 10% trọng lượng muối pritelivir mesylat trong chất đàn hồi silicon DDU 4320. Các vùng chuyển đổi nhiệt được quan sát đối với muối pritelivir mesylat + mẫu silicon;

Fig.6 thể hiện dữ liệu giải phóng *in vitro* của cả hai dạng đó là bazơ tự do của pritelivir (PVR) và muối pritelivir mesylat (PVR-M) từ vòng đặt âm đạo chứa chất đàn hồi silicon loại chất nền (A). Mức độ giải phóng cộng dồn theo thời gian (B) và giải phóng cộng dồn theo thời gian gốc (C) được xây dựng đồ thị từ dữ liệu giải phóng hàng ngày;

Fig.7 là profin nồng độ trung bình trong huyết tương theo thời gian của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 40 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc 49,6 mg muối mesylat cho khi cái (pha 1);

Fig.8 là profin nồng độ trung bình trong huyết tương theo thời gian của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc 297 mg muối mesylat cho khi cái (pha 2);

Fig.9 là profin nồng độ trung bình trong dịch âm đạo theo thời gian của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 40 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc 49,6 mg muối mesylat cho khi cái (pha 1);

Fig.10 là profin nồng độ trung bình trong dịch âm đạo theo thời gian của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc 297 mg muối mesylat cho khi cái (pha 2);

Fig.11 là sơ đồ so sánh nồng độ trong mô so với giá trị EC₅₀ trong nuôi cấy tế bào cho HSV.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi mô tả chi tiết sáng chế, cần thiết phải cung cấp các định nghĩa cho một số thuật ngữ kỹ thuật nhất định được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả. Mặc dù sáng chế sẽ được mô tả theo các phương án cụ thể nhưng phần mô tả này không được hiểu theo nghĩa giới hạn. Trước khi mô tả chi tiết các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, các định nghĩa quan trọng để hiểu sáng chế được đưa ra dưới đây.

Như được sử dụng trong phần mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, dạng số ít "một" cũng được hiểu là bao gồm số nhiều tương ứng trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ chúng có nghĩa khác.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, các thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ" biểu thị khoảng chính xác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng chúng vẫn đảm bảo hiệu quả kỹ thuật của đặc tính được đề cập. Thuật ngữ này thường thể hiện độ lệch so với giá trị số đã nêu $\pm 20\%$, tốt hơn là $\pm 15\%$, tốt hơn nữa là $\pm 10\%$, và thậm chí tốt hơn nữa là $\pm 5\%$.

Cần phải hiểu rằng thuật ngữ "bao gồm" không có tính giới hạn. Đối với mục đích của sáng chế, thuật ngữ "gồm có" được coi là phương án được ưu tiên của thuật ngữ "gồm có". Nếu sau đó nhóm được xác định bao gồm ít nhất một số phương án nhất định thì thuật ngữ này cũng có nghĩa là cũng bao gồm nhóm tốt hơn là chỉ gồm có các phương án này.

Hơn nữa, các thuật ngữ "thứ nhất", "thứ hai", "thứ ba" hoặc "(a)", "(b)", "(c)", "(d)", v.v. và thuật ngữ tương tự trong phần mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, được sử dụng để phân biệt giữa các yếu tố tương tự nhau và không nhất thiết phải mô tả theo thứ tự tuần tự hoặc theo thời gian. Cần hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng như vậy có thể thay thế cho nhau trong các trường hợp thích hợp và các phương án theo sáng chế được mô tả ở đây có khả năng hoạt động theo các trình tự khác với được mô tả hoặc minh họa ở đây.

Trong trường hợp các thuật ngữ "thứ nhất", "thứ hai", "thứ ba" hoặc "(a)", "(b)", "(c)", "(d)", v.v. chỉ các bước của một phương pháp hoặc một cách sử dụng mà trong đó không có sự kết hợp về thời gian và khoảng thời gian giữa các bước, nghĩa là các bước có thể được tiến hành đồng thời hoặc có thể có các khoảng thời gian tính bằng giây, phút, giờ, ngày, tuần, tháng hoặc thậm chí năm giữa các bước đó trừ khi có quy định khác được nêu trong đơn như quy định ở trên đây hoặc dưới đây.

Theo sáng chế, thuật ngữ "lượng cho hiệu quả kháng vi rút" có nghĩa là tổng lượng của mỗi thành phần có hoạt tính đủ thể hiện lợi ích có ý nghĩa đối với bệnh nhân, ví dụ, chữa khỏi các tình trạng bệnh cấp tính được đặc trưng bởi việc ức chế sự lây nhiễm vi rút herpes. Khi được áp dụng cho một thành phần có hoạt tính riêng lẻ, được dùng một mình, thuật ngữ này chỉ một mình riêng thành phần đó. Khi áp dụng cho hỗn

hợp, thuật ngữ này chỉ lượng kết hợp của các thành phần có hoạt tính mà cho hiệu quả điều trị, cho dù được sử dụng ở dạng hỗn hợp, tuần tự hoặc đồng thời.

Các thuật ngữ "điều trị" ở dạng động từ, danh động từ và danh từ khi được sử dụng ở đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ đề cập đến việc phòng ngừa hoặc cải thiện các bệnh đi kèm với việc lây nhiễm vi rút herpes. Các thuật ngữ "dự phòng hoặc phòng ngừa", khi được sử dụng ở đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ chỉ việc sử dụng hoặc dùng hợp chất hoặc chế phẩm đã mô tả để bảo vệ sinh vật chưa bị lây nhiễm hoặc tế bào chưa bị lây nhiễm của sinh vật bị lây nhiễm, nghĩa là sinh vật có thể bị nhiễm vi rút, nhưng sự lây nhiễm của vi rút đó trong sinh vật này (từ tế bào này sang tế bào) hoặc trong môi trường xã hội của sinh vật được phòng ngừa. Sinh vật này có thể là con người hoặc động vật có vú khác. Theo một khía cạnh của sáng chế, sinh vật được dùng hợp chất hoặc dược phẩm là người bị nhiễm vi rút herpes, ví dụ, HSV-1 và/hoặc HSV-2, hoặc người có nguy cơ bị nhiễm vi rút này.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "giải phóng tức thì" đề cập đến động học giải phóng thuốc từ thiết bị dạng vòng khi một lượng đáng kể thuốc được giải phóng trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi dùng. Trong ngữ cảnh của sáng chế, giải phóng bùng nổ thường chỉ việc giải phóng tức thì thuốc từ thiết bị.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "giải phóng duy trì" đề cập đến động lực giải phóng thuốc từ thiết bị dạng vòng khi thuốc liên tục được giải phóng khỏi thiết bị dạng vòng trong vài ngày hoặc vài tuần hoặc vài tháng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "giải phóng có kiểm soát" đề cập đến động học giải phóng thuốc từ thiết bị dạng vòng khi quá trình giải phóng thuốc phụ thuộc vào đặc tính của thiết bị, ví dụ loại polyme.

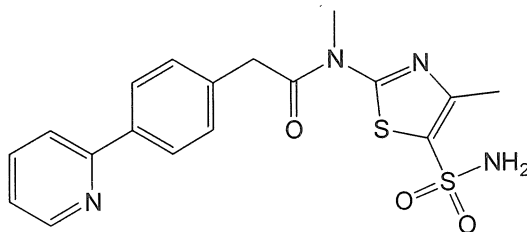
Đặc tính vật lý và hóa học của dạng bazơ tự do của pritelivir và muối mesylat được đề cập được thực hiện bằng phương pháp tóm tắt như trong Dược điển Châu Âu (Ph. Eur.) và/hoặc Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ (USP).

Theo sáng chế, vòng loại chất nền đề cập đến thiết bị dạng vòng được làm bằng chất nền polyme trong đó dược chất được phân tán về mặt vật lý và/hoặc phân tử. Động học giải phóng điển hình được thúc đẩy bởi cơ chế hòa tan và khuếch tán.

Trong các phần dưới đây, các phương án khác nhau của sáng chế được giải thích chi tiết hơn. Trong bản mô tả này, các thay thế tương ứng về thành phần trong chế phẩm, loại dược phẩm, nồng độ của các thành phần, khoảng thời gian sử dụng, tần suất

dùng, chỉ định bệnh được điều trị sẽ được đề cập; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu ngay rằng việc kết hợp các thành phần đơn lẻ có thể được thực hiện miễn là chúng về mặt kỹ thuật có thể thực hiện hoặc nếu không sẽ được thông báo rõ ràng.

Dạng bazơ tự do của pritelivir được thể hiện bằng công thức (I):



Công thức (I) :

Thuật ngữ "điều trị dự phòng và/hoặc phòng ngừa" hoặc (các) thuật ngữ tương tự trong lĩnh vực của sáng chế đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật kỹ thuật sẽ được hiểu rõ ràng là việc ức chế hoặc làm giảm sự tái nhiễm hoặc ức chế hoặc việc ức chế hoặc làm giảm sự lây nhiễm của HSV-1 hoặc HSV-2. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "điều trị dự phòng và/hoặc phòng ngừa" không có nghĩa, ngay cả theo cách giải thích hợp lý rộng nhất, là sự vắng mặt hoàn toàn và toàn bộ của các hạt vi rút lây nhiễm hoặc các tế bào bị nhiễm từ bệnh nhân. Với tình trạng kỹ thuật của sáng chế, nghĩa như vậy hợp lý trong lĩnh vực của sáng chế. Để hỗ trợ cho các định nghĩa về thuật ngữ "điều trị dự phòng và/hoặc phòng ngừa", các ấn phẩm sau đây được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn:

Abdool Karim, S.S., et al. (2015). Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *N Engl. J Med* 373, 530-539.

Andrei, G. et al (2011). Topical tenofovir, a microbicide effective against HIV, inhibits herpes Simplex virus-2 replication. *Cell Host. Microbe* 10, 379-389.

Corey, L., et al., (2004). Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 350, 11-20.

Gold, D., and Corey, L., MINIREVIEW Axyxlovir Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. 1987, p. 361-367.

Kleymann, G., et al. (2002). New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes Simplex disease. *Nat. Med.* 8, 392-398.

Mertz, G.J., et al., (1985). Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes Simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm. Dis.* 12, 33-39.

Reitano, M., et al., (1998). Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes Simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J. Infect. Dis.* 178, 603-610.

Schiffer, J.T., et al., (1997). Frequent genital herpes Simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of axyclovir treatment. *J. Clin Invest* 99, 1092-1097.

Tyring, S., Baker, D., Snowden, W., Valacyclovir for Herpes Simplex Virus Infection: Long-Term Safety and Sustained Efficacy after 20 Years' Experience with Axyclovir. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186(Suppl 1) :S40–6.

Wald, A., et al. (2014). Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl. J Med* 370, 201-210.

Wald, A., et al. (2016). Effect of pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(23) :2495-2503. Erratum in: *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6) :648.

Wald, A., et al. (2000). Reactivation of genital herpes Simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N. Engl. J. Med.* 342, 844-850.

Zhu, J., et al. (2007). Virus-specific CD8⁺ T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J. Exp. Med.* 204, 595-603.

Các tài liệu này cung cấp mối tương quan giữa việc ức chế enzym helicase-primase và việc phòng ngừa hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HSV như đã được chứng minh trong lĩnh vực. Hơn nữa, như trong ấn phẩm xuất bản 2002 nêu trên, Kleymann đã mô tả ở trang 396, dưới cùng của cột bên trái, rằng bệnh tái phát và sự lây nhiễm vi rút không triệu chứng gần như bị ức chế hoàn toàn bởi các chất ức chế enzym helicase-primase, mà làm giảm sự lây nhiễm từ người sang người, nghĩa là phòng ngừa hiệu quả sự lây nhiễm HSV. Trong ấn phẩm xuất bản năm 2004 nêu trên, Corey đã hướng dẫn ở cuối trang 11 và trang 17, cột thứ nhất, rằng liệu pháp ức chế bằng cách hàng ngày dùng valacyclovir sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ lây nhiễm, nghĩa là phòng ngừa sự lây nhiễm, vi rút herpes gây bệnh cho hệ sinh dục ở người dị tính luyến ái, cặp vợ chồng

bất hòa do nhiễm HSV-2. Nghiên cứu đã đạt được những kết quả này với một loại thuốc mà đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sự lây nhiễm HSV loại 2 (HSV-2) trên bề mặt niêm mạc của đường sinh dục. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng tần suất và lượng HSV bị phát tán cận lâm sàng trên bề mặt niêm mạc của đường sinh dục là nguồn lây nhiễm chính. Như vậy, cách tiếp cận để giảm tần suất và lượng HSV được cắt bỏ cận lâm sàng trên bề mặt niêm mạc của đường sinh dục là cách để phòng ngừa sự lây truyền vi rút herpes.

Karim, 2015, đã mô tả ở cuối trang 530 rằng việc sử dụng gel tenofovir trong khi sinh hoạt tình dục để tránh thai sẽ làm giảm tỷ lệ mắc phải HSV-2 ở phụ nữ, nghĩa là phòng ngừa được hiện tượng mắc phải HSV. Hiệu quả là giảm 51% (trang 534, cột thứ hai). Trong một nghiên cứu trước đó của cùng nhóm nghiên cứu trước năm 2010 (xem tài liệu trích dẫn 6 trong tài liệu tham khảo này), việc sử dụng chế phẩm gel tenofovir khu trú trong khi sinh hoạt tình dục để tránh thai sẽ làm giảm tỷ lệ mắc phải HIV. Mặc dù HIV là loại vi rút khác, và với những gì đã nêu trên nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ không ngạc nhiên khi thấy loại thuốc có khả năng phòng ngừa sự lây nhiễm vi rút. Hơn nữa, điều đó được xác nhận rõ ràng bởi Karim trong trường hợp HSV. Old và Corey từ tháng 3 năm 1987 đã đưa ra biện pháp điều trị dự phòng bằng axyclovir với hiệu quả đã được biết rõ (nghĩa là, chất ức chế ADN polymeraza của vi rút). Ngoài ra, Tyring và các đồng tác giả từ năm 2002 đã đưa ra hiệu quả của tiền dục chất valacyclovir (nghĩa là, chất ức chế ADN polymeraza của vi rút).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng khi nhiễm HSV-1 và HSV-2, mặc dù vi rút có mặt trong cơ thể do lây nhiễm nhưng sẽ không có triệu chứng biểu hiện vì pritelivir đã ức chế hiệu quả sự phát tán vi rút và biểu hiện triệu chứng, mà "dự phòng" hoặc "ức chế" đối với các triệu chứng xuất hiện do nhiễm HSV-1 và HSV-2. Để hỗ trợ thêm cho khía cạnh dự phòng = ức chế theo sáng chế, các tài liệu trích dẫn được đề cập ở trên cho valacyclovir (ví dụ, Tyring và các đồng tác giả 2002) và axyclovir (ví dụ, Gold và các đồng tác giả 1987) được nhắc lại, điều đó cũng chứng minh rằng sự lây nhiễm HSV không triệu chứng ở các cá thể bình thường là đã biết rõ, và các biện pháp điều trị dự phòng/ức chế có nghĩa là gì trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hơn nữa, việc điều trị dự phòng hiệu quả HSV đã được chứng minh trong lâm sàng trên các thử nghiệm ở người (Wald và các đồng tác giả, 2014 và 2016, ở trên).

Cuối cùng, đã biết là chất ức chế enzym helicaza-primaza, pritelivir, cho hiệu quả kháng vi rút cao hơn nữa đối với HSV so với tenofovir và do đó, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, pritelivir được mong đợi là có hiệu lực phòng bệnh rõ rệt hơn. Về vấn đề này, đặc biệt có liên quan là các ấn phẩm của Andrei và các đồng tác giả và Kleymann và các đồng tác giả như nêu trên. Giá trị IC₅₀ được thể hiện trong đó cho tenofovir cao hơn đáng kể so với pritelivir.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất chống viêm" thường chỉ bất kỳ hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ, khi sử dụng cho cá thể bị viêm, có xu hướng giảm tình trạng viêm này, ví dụ steroid và các dược chất chống viêm không steroid (NSAID).

Khi được sử dụng ở đây, "chất giảm đau có tác dụng trung tâm và ngoại vi", bao gồm các chất giảm đau opioit. Các giảm đau opioit bao gồm, ví dụ buprenorphin hoặc muối hoặc este được chấp nhận về mặt sinh lý của chúng, các chất giảm đau opioit thích hợp bao gồm alfentanil, allylprodin, alphaprodin, anileridin, benzylmorphin, bezitramit, butorphanol, clonitazen, xyclazoxin, desomorphin, dextromoromit, dezoxin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetylbutyrat, dipipanon, eptazoxin, ethoheptazin, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etonitazen, fentanyl, heroin, hydromorphon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levallorphan, levorphanol, levophenacylmorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazoxin, metadon, metopon, morphin, myrophin, nalbuphin, narxein, nicomorphin, norlevorphanol, normetadon, nalbuphin, nalorphan, naloxon, naltrexon, normorphin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papaveretum, pentazoxin, phenadoxon, phenomorphan, phenazoxin, phenoperidin, piminodin, piritramit, profadol, propheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyphen, sufentanil, tilidin and tramadol. Cũng bao gồm các este, muối và hỗn hợp của các chất bất kỳ ở trên.

Khi được sử dụng ở đây, chất giảm đau không opioit, ví dụ NSAID, chất chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, amitriptylin), chất chống co giật (ví dụ, gabapentin) hoặc hợp chất chống đau nửa đầu (ví dụ, sumatriptan hoặc naratriptan). NSAID có thể là chất ức chế xyclooxygenaza (COX) COX-1 hoặc COX-2. Các ví dụ cụ thể của NSAID bao gồm ibuprofen, flurbiprofen, diclofenac, indomethacin, piroxicam, ketoprofen, etodolac, diflusal, meloxicam, aceclofenac, fenoprofen, naproxen, axit tiaprofenic, tolmetin, celecoxib and rofecoxib, và các muối chấp nhận được về mặt sinh lý và các este. Các muối thích hợp là các muối cộng kiềm như muối kali hoặc natri.

Trong các chế phẩm của sáng chế, có thể sử dụng chất gây tê cục và không bền tác dụng kéo dài và ngắn được chọn từ nhóm bao gồm bupivacain, lidocain, xyclocain, tetrodotoxin (TTX), saxitoxin (STX), v.v..

Theo một phương án, chế phẩm được phẩm có thể thu được bằng cách bào chế pritelivir có thể bao gồm thêm chất gây tê cục bộ.

Theo một phương án, chế phẩm được phẩm có thể thu được bằng cách bào chế pritelivir bao gồm thuốc gây tê cục bộ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm như được xác định trong phương án bất kỳ trước đó, còn bao gồm hoặc được bào chế để ban đầu bao gồm hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất chống viêm, các chất kháng vi rút, các chất giảm đau tác dụng trung tâm và ngoại vi, các chất gây tê (cục bộ).

Việc kết hợp giữa dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối mesylat của chúng và chất có hoạt tính khác giống như chất chống viêm, chất điều hòa miễn dịch hoặc chất kháng vi rút, như vắc xin trị liệu, siRNA, oligonucleotit đối nghĩa, các hạt nano hoặc chất ức chế hấp thụ vi rút như n-docosanol có thể được sử dụng bằng cách sử dụng các thiết bị được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị để dùng pritelivir trong âm đạo, hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó pritelivir được chọn từ nhóm bao gồm dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị bao gồm chế phẩm bao gồm dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó pritelivir bao gồm dạng bazơ tự do của pritelivir và/hoặc muối pritelivir mesylat. Có thể sử dụng trạng thái rắn bất kỳ của pritelivir, ví dụ dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể, theo phương án bất kỳ trước đây và sau đây, ngoại trừ trường hợp trong đó điều này được loại trừ rõ ràng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm chất nền polymé ổn định sinh học và tương hợp sinh học.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học bao gồm chất đàn hồi silicon, nhưng các nguyên liệu khác như nguyên liệu nhiệt dẻo cũng có thể được sử dụng như đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ polyuretan (PU), polyetylen (PE), polypropylen (PP), etylen vinyl axetat (EVA).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học bao gồm polyme nhiệt dẻo.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị là vòng đặt âm đạo. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó là viên nén nhỏ, trong đó viên nén nhỏ này có thể được bao hoặc không. Viên nén nhỏ là được biết trong lĩnh vực và có thể bao gồm các thành phần được biết đến trong lĩnh vực, ví dụ các chất làm tan, chất ổn định, chất tạo gel, chất pha loãng, chất gây vỡ, chất phủ, chất phân tán và chất tương tự.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vòng đặt âm đạo trong đó vòng đặt âm đạo này là vòng loại chất nền trong đó được chất được phân tán về mặt vật lý và/hoặc phân tử trong chất nền.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vòng đặt âm đạo trong đó vòng đặt âm đạo này là vòng loại vật chứa, hoặc vòng loại kẹp/vỏ, hoặc vòng loại đa lõi một phần, hoặc vòng loại lõi lồng được, hoặc vòng lò xo kim loại đúc tràn hoặc loại vòng bất kỳ khác đã được biết đến.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng duy trì pritelivir.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng có kiểm soát pritelivir.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng pritelivir tức thì và duy trì.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng pritelivir tức thì và duy trì có kiểm soát.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm pritelivir với tổng lượng ít nhất là 25 mg, ít nhất là 30 mg, ít nhất là 40 mg, ít nhất là 50 mg, ít nhất là 75 mg, ít nhất là 100 mg, ít nhất là 150 mg, ít nhất là 200 mg, ít nhất là 225 mg, ít nhất là 230 mg, hoặc ít nhất là 240 mg.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir, và trong đó nồng độ cho hiệu quả kháng 50% HSV (EC_{50}) $\geq 0,03\mu M$ được đo sau ít nhất là 30 phút, hoặc sau ít nhất là 60 phút, đến ít nhất là 24 giờ trong dịch âm đạo sau khi sử dụng thiết bị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir, và trong đó EC_{50} kháng HSV $\geq 0,03\mu M$ được đo ít nhất trong 7 ngày sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo và/hoặc âm đạo và/hoặc mô âm hộ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir, và trong đó EC_{50} kháng HSV $\geq 0,03\mu M$ được đo ít nhất trong 14 ngày sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo và/hoặc âm đạo và/hoặc mô âm hộ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir, và trong đó EC_{50} kháng HSV $\geq 0,03\mu M$ được đo ít nhất trong 21 ngày sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo và/hoặc âm đạo và/hoặc mô âm hộ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo điểm bất kỳ trước đó, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir, và trong đó EC_{50} kháng HSV $\geq 0,03\mu M$ được đo ít nhất trong 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị trong dịch âm đạo và/hoặc âm đạo và/hoặc mô âm hộ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo điểm bất kỳ trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm pritelivir với lượng được lựa chọn từ nhóm các khoảng bao gồm 0,1% trọng lượng đến 40,0% trọng lượng, 0,1% trọng lượng đến 20,0% trọng lượng, 0,25% trọng lượng đến 10,0% trọng lượng, 0,25% trọng lượng đến 7,5% trọng lượng, và 0,25% trọng lượng đến 1,0% trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị bao gồm pritelivir với lượng được chọn từ khoảng từ 0,3 đến 5,5% trọng lượng, ví dụ từ 0,3 đến 5,25% trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 50 \text{ nM}$, $\leq 30 \text{ nM}$, $\leq 20 \text{ nM}$ hoặc $\leq 10 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 100 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 50 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 30 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 20 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong mẫu huyết tương của cá thể dùng thiết bị trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 10 \text{ nM}$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 50 \text{ nM}$, $\leq 30 \text{ nM}$, $\leq 20 \text{ nM}$, hoặc $\leq 10 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 50 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 30 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 20 \text{ nM}$. Theo một phương án, nồng độ pritelivir trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày sau khi sử dụng thiết bị là $\leq 10 \text{ nM}$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó nồng độ pritelivir trong dịch âm đạo hoặc trong mô âm đạo hoặc âm hộ trong khoảng thời gian từ 1 đến 28 ngày, ví dụ trong khoảng thời gian từ 1 đến 14 ngày sau khi dùng thiết bị nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3,000 μM .

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, khác biệt ở chỗ, liều hằng ngày từ 0,1 đến 500,0 μg được giải phóng khỏi vòng hoặc viên nén nhỏ trong khoảng thời gian từ ngày 2 đến ngày 14 sau khi dùng thiết bị cho

bệnh nhân, và/hoặc liều hằng ngày từ 0,1 đến 50,0 μg được giải phóng từ vòng trong khoảng thời gian từ ngày 14 đến ngày 28 sau khi dùng thiết bị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, khác biệt ở chỗ, nồng độ từ 0,001 đến 750 μM pritelivir có mặt trong mô âm đạo sau 28 ngày và/hoặc khoảng từ 2,0 đến 250 μg pritelivir mỗi gam mô âm đạo sau khi sử dụng thiết bị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm ít nhất một thành phần có hoạt tính bổ sung. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm ít nhất một thành phần có hoạt tính bổ sung, được chọn từ nhóm chất kháng vi rút, chất chống viêm, chất giảm đau, chất gây mê, chất kháng sinh, hormone và thuốc ngừa thai. Các hormone có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm hormone giới tính và hormone steroid. Các thuốc tránh thai có thể được chọn từ nhóm bao gồm thuốc tránh thai không phải hormone và thuốc ngừa thai hormone, ví dụ, các hợp chất steroid để sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone như hợp chất progesteron (ví dụ, norethindron axetat và NESTORONEM™ (ví dụ: 16-metylen-17 α -axetoxyl-19-norpregnen-3,20-dion) và các chất estrogen (ví dụ, etynylestradiol) và các hợp chất steroid khác hữu ích trong liệu pháp thay thế hormone, proestin, estradiol, muối kim loại của dithiobiuret được thể bốn lần ở các vị trí 1,1,5,5 là chất kim tinh trùng, các kim loại nhẹ như natri và kali, kim loại kiềm như canxi và bari, và các kim loại nặng như kẽm, cadimi, thiếc, thủy ngân, đồng, niken, crom, sắt, mangan và coban, được dùng qua đường uống dưới dạng các chelat, đã được chỉ ra là tạo thành các muối dithiobiuret, mà tác động như thuốc tránh thai và thuốc chấm dứt thai kỳ. Benzylalkoni clorua, octoxynol-9, nonoxyl-9, axit rixinoleic, và phenol thủy ngân axetat tác động như chất diệt tinh trùng, hoặc các hợp chất khác như progesteron, chlormadinon axetat, norethisteron axetat, xyproton axetat, desogestrel, levenorestrel, các gestagen tự nhiên và/hoặc tổng hợp khác, các chất ức chế gestagen và các chất tương tự hormone mà tách ra nhanh chóng ít nhất một gestagen ngay sau khi dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm ít nhất một hoạt hợp chất kháng vi rút bổ sung, trong đó thành phần có hoạt tính này được chọn từ nhóm gồm có hợp chất kháng vi rút HSV, hợp chất kháng vi rút HIV hoặc cả HSV và cả HSV và kháng vi rút HIV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó hợp chất kháng vi rút HSV được lựa chọn từ nhóm gồm valacyclovir, acyclovir, famciclovir, ganciclovir, axit glycyrrhizin, *Sambucus nigra*, propolis, L-lysine, docosanol, valganciclovir hoặc muối, solvat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó hợp chất kháng vi rút HIV được chọn từ nhóm gồm có dapivirine, tenofovir, darunavir, emtricitabine, lamivudine, efavirenz, raltegravir, solvat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị giải phóng pritelivir *in vitro* với lượng 10,0-500,0µg vào ngày 1 và/hoặc 10,0-125µg sau 14 ngày trong dung dịch isopropanol: H₂O có tỷ lệ thể tích 1: 1, ví dụ, khi được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ví dụ, phân tích HPLC có thể được thực hiện bằng hệ thống HPLC phiên bản Agilent 1200 bao gồm máy bơm HPLC bậc bốn, bộ lấy mẫu tự động, thiết bị AF (lấy mẫu) khử khí trong dòng, máy dò độ hấp thụ kép và bộ gia nhiệt cột. Có thể sử dụng cột BDS Hypersil C18 (Thermo Scientific) (chiều dài 150 mm, đường kính trong 4,6 mm, kích thước hạt 3 µm). Pha di động có thể chứa 45% từ axit axetic bằng 1% trọng lượng/thể tích và metanol 55% được bơm sắc ký với tốc độ dòng chảy là 1mL/phút. Thể tích bơm mẫu có thể là 25 µL, nhiệt độ cột 25°C và phát hiện có thể được thực hiện ở 280nm. Thời gian chạy cho phương pháp có thể là 5 phút.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị giải phóng pritelivir *in vitro* với tốc độ 0,1-500,0µg/ngày trong dung dịch isopropanol: H₂O với tỷ lệ thể tích 1: 1, ví dụ, khi được xác định bởi HPLC.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo phương án trước để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa lây truyền vi rút herpes hệ sinh dục.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó vi rút herpes hệ sinh dục được chọn từ các vi rút dạng đơn. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo phương án trước, trong đó vi rút dạng đơn được chọn từ HSV-1 và HSV-2. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng

ngừa việc nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo hoạt tính bất kỳ trong các hoạt tính ở trên, trong đó việc cắt bỏ phần bị nhiễm vi rút và tổn thương đường sinh dục và tái phát được phòng ngừa. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án bất kỳ trước đó, trong đó thiết bị này dùng cho bệnh nhân được chọn từ nhóm gồm có phụ nữ được chẩn đoán nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục, phụ nữ có kết quả huyết thanh dương tính với HSV, phụ nữ nghi nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục, phụ nữ bị nhiễm hoặc nghi ngờ bị nhiễm vi khuẩn hoặc nấm đường sinh dục hoặc nhiễm vi rút không phải vi rút herpes của đường sinh dục, phụ nữ muốn có thai, phụ nữ có thai, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới được chẩn đoán là nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm trùng đường sinh dục, đặc biệt là nhiễm vi rút herpes đơn dạng, phụ nữ là người được ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng, phụ nữ bị ức chế miễn dịch, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới là người nhận ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng, phụ nữ có quan hệ tình dục với nam giới bị ức chế miễn dịch, phụ nữ có con từ 0 đến 18 tuổi được ghép tạng hoặc mong muốn ghép tạng hoặc bị ức chế miễn dịch, phụ nữ bị nhiễm HIV hoặc HPV.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo phương án trước để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm vi rút herpes hệ sinh dục theo phương án trước, trong đó thiết bị thứ nhất được sử dụng và thay thế bằng ít nhất một thiết bị nữa được sử dụng sau 14 đến 28 ngày và trong đó mỗi thiết bị tiếp theo được sử dụng sau 14 đến 28 ngày để thay thế thiết bị được sử dụng trước đó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thiết bị theo các phương án trước đó, trong đó thiết bị này bao gồm ít nhất là hai lớp, trong đó ít nhất một lớp bên ngoài bao gồm nồng độ mol pristivir mesylat cao hơn so với dạng bazơ tự do của pritelivir và ít nhất là trong đó một phần bên trong bao gồm lượng dạng bazơ tự do của pritelivir cao hơn so với muối pritelivir mesylat.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất kit y tế bao gồm ít nhất một thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó trong vật chứa thích hợp và hướng dẫn sử dụng trong bao bì thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó, quy trình này bao gồm các bước:

- a) trộn polyme và pritelivir ổn định sinh học và tương hợp sinh học;

b) đúc phun hoặc ép đùn hỗn hợp thu được ở bước a). khuôn có thể được làm nóng trước.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó, quy trình này bao gồm các bước:

a) trộn vật liệu nhiệt dẻo ổn định sinh học và tương hợp sinh học và pritelivir;

b) đúc phun hoặc ép đùn hỗn hợp thu được ở bước a). khuôn có thể được làm nóng trước.

Theo một phương án khác, chất nền, chất đàn hồi silicon hoặc vòng đặt âm đạo bằng vật liệu nhiệt dẻo (hoặc thiết bị có hình dạng khác) có kích thước thích hợp con người (ví dụ: 56 mm x 7,6 mm) chứa 0,1 đến 50 mg, ví dụ: 25 mg hoặc 250-500 mg, ví dụ, 400 mg pritelivir được sản xuất bằng cách đúc phun hỗn hợp thuốc + silicon. Ví dụ, pritelivir có thể được cân trong thùng chứa Speedmixer bằng polypropylen cùng với chất đàn hồi silicon DDU-4320 phần A (40 g) và phần B (40 g). Sau khi trộn, hỗn hợp có thể được chuyển sang và được bơm vào khuôn đúc sẵn được gia nhiệt trước, lắp vào máy đúc phun. Sau đó, khuôn vòng được lắp vào máy đúc. Sau đó, vòng đã hóa rắn có thể được lấy ra khỏi khuôn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa/phòng ngừa nhiễm trùng herpes hệ sinh dục do HSV-1 hoặc HSV-2, hoặc phòng ngừa/phòng ngừa lây truyền bệnh mụn rộp sinh dục do HSV-1 hoặc HSV gây ra -2, hoặc phòng ngừa mắc phải mụn rộp sinh dục do HSV-1 hoặc HSV-2 gây ra, bao gồm sử dụng đối tượng cần thiết bị theo quy trình bất kỳ trước đó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa/khử nhiễm vi rút Herpes phần sinh dục và hậu môn do HSV-1 hoặc HSV-2, hoặc phòng ngừa/khử việc truyền HSV-1 hoặc HSV-2, hoặc phòng ngừa mắc nhiễm vi rút Herpes phần sinh dục và hậu môn do HSV-1 hoặc HSV-2, bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu về thiết bị theo sáng chế cung cấp một lượng hiệu quả dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất kit y tế bao gồm ít nhất một thiết bị theo phương án bất kỳ trước đó trong vật chứa thích hợp và hướng dẫn sử dụng trong bao bì thích hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nghiên cứu sơ bộ để đánh giá hoạt lực cho vòng đặt âm đạo giải phóng pritelivir cho dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat được kết hợp thành công ở mức tải 25 và 400 mg vào vòng đặt âm đạo kiểu chất nền được sản xuất từ DDU-4320 cấp y tế, bổ sung chất đàn hồi silicon và hóa rắn. Việc không có vấn đề gì về việc hóa rắn được quan sát và phân tích DSC khẳng định sự có mặt của thuốc tinh thể trong vòng (cả cho dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat). Các nghiên cứu giải phóng *in vitro* chỉ ra rằng pritelivir được giải phóng khỏi vòng và có thể đạt được sự giải phóng duy trì pritelivir bằng thiết bị vòng đặt âm đạo.

Phương pháp HPLC để định lượng pritelivir

Phân tích HPLC được thực hiện bằng hệ thống Agilent 1200 Series HPLC, bao gồm máy bơm HPLC bậc bốn, bộ lấy mẫu tự động, thiết bị khử khí AF trong dòng, máy dò độ hấp thụ λ kép và bộ gia nhiệt cột. Cột BDS Hypersil C18 (Thermo Scientific) (chiều dài 150 mm, id 4,6 mm, kích thước hạt 3 μ m) được sử dụng. Pha di động bao gồm 45% axit axetic bằng 1% trọng lượng/thể tích và metanol 55% được bơm sắc ký với tốc độ dòng chảy là 1mL/phút. Thể tích tiêm mẫu là 25 μ L, nhiệt độ cột là 25°C và phát hiện được thực hiện ở 280nm. Thời gian chạy cho phương pháp là 5 phút.

Phân tích nhiệt lượng quét vi sai

Phép đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) của pritelivir trong các mẫu chất đàn hồi silicon được thực hiện bằng cách sử dụng DSCQ100 (dụng cụ TA) trong chế độ tăng nhiệt tiêu chuẩn. Các mẫu trong chảo nhôm được gia nhiệt từ nhiệt độ phòng đến 300°C ở 10°C/phút.

Phân tích nhiệt lượng

Phân tích nhiệt lượng (TGA) của dạng bazơ tự do của pritelivir được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ TGA Q200 (dụng cụ TA) ở chế độ tăng nhiệt tiêu chuẩn. Các mẫu trong chảo nhôm được gia nhiệt từ nhiệt độ phòng đến 300°C ở 10°C/phút. Tất cả các mẫu được khảo sát trong ba lần.

Sản xuất vòng đặt âm đạo silicon loại đàn hồi

Vòng đặt âm đạo giải phóng pritelivir dạng chất nền, silicon đàn hồi cỡ vừa người chứa hoặc 25 mg hoặc 400 mg pritelivir được sản xuất bằng cách đúc phun phản ứng hỗn hợp thuốc + silicon. Đối với vòng 25 mg, 272 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat được cân trong vật chứa Speedmixer bằng

polypropylen cùng với chất đàn hồi silicon DDU-4320 phần A (40 g) và phần B (40 g). Sau khi trộn (Speedmixer DAK 150 FVZ-K; 3000 vòng/phút trong 30 giây), hỗn hợp này được chuyển sang ống tiêm nhựa dùng một lần 60 ml và được bơm vào khuôn đúc hai khoang tùy chỉnh (90°C) được gia nhiệt trước cho phòng thí nghiệm máy đúc phun cao cấp. Sau 3 phút, vòng đã hóa cứng được lấy ra khỏi khuôn. Đối với vòng 400 mg, 4325 mg dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat nặng. Bốn mẫu của mỗi loại vòng được sản xuất.

Phương pháp giải phóng trong ống nghiệm

Vòng đặt âm đạo giải phóng pritelivir được đặt riêng biệt vào bình thủy tinh có nút chứa 100 mL isopropanol/H₂O. Bình được đặt trong máy lắc theo quỹ đạo lắc (37°C, 60 vòng/phút). Môi trường giải phóng được lấy mẫu (~ 5 mL) cứ sau 24 giờ trong thời gian mười bốn ngày, với sự thay thế hoàn toàn môi trường giải phóng 100 mL tại mỗi điểm lấy mẫu để duy trì điều kiện chìm. Việc định lượng nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat trong các mẫu được thực hiện bằng phương pháp HPLC-UV.

Sắc ký HPLC

Fig.1 thể hiện sắc ký đồ HPLC đại diện cho các dung dịch 8 µg/mL của dạng bazơ tự do của pritelivir (A) và muối pritelivir mesylat (B) trong hỗn hợp isopropanol/H₂O tỷ lệ thể tích 1: 1. Đỉnh chính của mỗi sắc ký đồ tương ứng với dạng bazơ tự do của pritelivir (sắc ký A) và muối pritelivir mesylat (sắc ký B), tương ứng. Các đỉnh đặc trưng được thể hiện với đỉnh lớn nhất trên Fig.1A ở 2,887 phút và đỉnh lớn nhất trên Fig.1B ở 2,884 phút.

Dữ liệu DSC và TGA

Các dấu vết DSC cho pritelivir một mình và trong chất đàn hồi silicon được trình bày trên Fig.2 và Fig.3. Các giá trị cho nhiệt độ khởi phát (°C), nhiệt độ cực đại (°C) và entanpy (H, J/g) cho mỗi đỉnh nóng chảy được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1 - Các thông số nhiệt cho các quá trình làm nóng chảy tinh thể chính được quan sát thấy trong các dấu vết DSC của các mẫu dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat khác nhau. Nó phản ánh hiệu ứng pha loãng của chất đàn hồi silicon

Mẫu	Dòng nhiệt (ΔH , J/g)	Nhiệt độ khởi phát (°C)	Nhiệt độ cực đại (°C)
Dạng bazơ tự do của pritelivir	56,14 ± 1,49	206,18 ± 0,35	207,65 ± 0,33

(như được cung cấp)			
Pritelivir mesylat muối (như được cung cấp)	$77,26 \pm 1,21$	$164,52 \pm 0,83$	$169,45 \pm 0,92$
10% trọng lượng dạng bazơ tự do của pritelivir trong chất đàn hồi silicon	$8,41 \pm 1,32$	$204,61 \pm 1,76$	$207,71 \pm 0,75$
10% trọng lượng muối pritelivir mesylat trong chất đàn hồi silicon	$8,95 \pm 1,32$	$135,79 \pm 2,83$	$162,24 \pm 2,14$

Pritelivir cho thấy hai quá trình chuyển đổi nhiệt, một quá trình nhỏ hơn ở 118°C (do mất dung môi kết tinh và/hoặc chuyển tiếp đa hình) và sự tan chảy tinh thể chính ở 206°C (Fig.2). Sự phân hủy nhiệt bắt đầu khoảng 215°C, bằng chứng là sự mất khối lượng đáng kể trên đường cong TGA (Fig.2). Tập tính nhiệt hoàn toàn tương tự được quan sát đối với dạng bazơ tự do của pritelivir khi được tích hợp vào chất đàn hồi silicon ở nồng độ 10% trọng lượng (Fig.3); quá trình nóng chảy tinh thể chính ở 205°C xác nhận rằng dạng bazơ tự do của pritelivir ít nhất là có mặt một phần ở trạng thái phân tán (nghĩa là chất rắn kết tinh) trong chất nền vòng. Lưu lượng nhiệt giảm cho mẫu dạng bazơ tự do của pritelivir + silicon so với dạng bazơ tự do của pritelivir (như được cung cấp). Nguyên liệu muối pritelivir mesylat được cung cấp cho thấy sự chuyển tiếp rất rộng từ 110 đến 170°C (Fig.4), với bằng chứng về sự xuống cấp của thuốc trên 210°C. Dựa trên dữ liệu TGA đi kèm (Fig.4), có vẻ như quá trình chuyển đổi rộng này là do hai quá trình: mất dung môi trong khoảng từ 120 đến 160°C (lưu ý sự mất khối lượng trên đường cong TGA), sau đó là sự tan chảy của tinh thể muối pritelivir mesylat ở 170°C (không mất khối lượng trên đường cong TGA). Các quá trình chuyển đổi nhiệt tương tự cũng chủ yếu được quan sát thấy trong mẫu muối mesylat + silicon của pritelivir (Fig.5); một lần nữa gợi ý rằng tinh thể muối pritelivir mesylat có trong đó chất đàn hồi silicon. Thông tin thêm về vật liệu thuốc và dung môi mà chúng được kết tinh lại sẽ được yêu cầu để giải thích tốt hơn các đường cong này. Cách thuận lợi, người ta đã nhận ra rằng sự kết hợp của pritelivir trong chất đàn hồi silicon không có tác động đến bản chất tinh thể của hợp chất. Nó dường như đề xuất sự hòa tan của thuốc kết tinh trong polyme, sau đó là sự thẩm thấu của thuốc hòa tan trên polyme.

Dữ liệu giải phóng trong ống nghiệm

Cả dạng bazơ tự do của pritelivir lẫn muối pritelivir mesylat đều được giải phóng hiệu quả từ vòng đặt âm đạo silicon đàn hồi kiểu chất nền. profin giải phóng hàng ngày theo thời gian khác nhau (Fig.6A) cho thấy hành vi kiểu chất nền điển hình, bao gồm mạnh nhất ngày 1 tương đối cao được quy cho các thuộc tính giải phóng tức thời của vòng tiếp theo là lượng giảm dần được giải phóng vào những ngày tiếp theo xác nhận khả năng giải phóng liên tục. Sự giải phóng phụ thuộc rất nhiều vào cả tải lượng thuốc ban đầu và loại thuốc, với thứ tự xếp hạng sau đây được ghi nhận: 400 mg dạng bazơ tự do của pritelivir > 400 mg muối pritelivir mesylat > 25 mg dạng bazơ tự do của pritelivir > 25 mg muối pritelivir mesylat. Giải phóng cộng dồn theo thời gian (Fig.6B) và giải phóng cộng dồn theo thời gian gốc (Fig.6C) được tổng hợp từ dữ liệu giải phóng hàng ngày. Các cấu hình đường thẳng ($R^2 \geq 0,995$) được quan sát cho giải phóng cộng dồn theo thời gian gốc (Fig.6C) chỉ ra rằng việc giải phóng dạng bazơ tự do của pritelivir và muối mesylat từ vòng được điều chỉnh bởi $T_{1/2}$ động học, cho thấy cơ chế giải phóng thuốc được kiểm soát (khuếch tán). Các giá trị so sánh để giải phóng dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat từ vòng được trình bày trong bảng 2. Cách thuận lợi, sử dụng vòng như được minh họa trong đó có thể đạt được việc giải phóng duy trì pritelivir trong ít nhất là hai tuần.

Bảng 2 - Các giá trị so sánh khi giải phóng muối pritelivir mesylat và pritelivir từ vòng đặt âm đạo kiểu chất nền

Kiểu vòng	Giải phóng trung bình ngày 1 (μg)	Giải phóng trung bình ngày 14 (μg)	Giải phóng cộng dồn ngày 14 (μg)	Tốc độ giải phóng ($\mu\text{g}/\text{ngày}$)
Dạng bazơ tự do của pritelivir 25 mg	122,17	24,77	604,13	177,0
Pritelivir mesylat muối 25 mg	30,37	-	178,79	55,5
Dạng bazơ tự do của pritelivir 400 mg	443,45	102,16	2,495.52	752,5
Pritelivir mesylat muối 400 mg	243,75	73,16	1,464.56	456,7

Các kết quả của nghiên cứu đã chứng minh rõ ràng khả năng giải phóng tức thì một lượng cao hơn vào ngày 1, sau đó là sự giải phóng duy trì có kiểm soát của dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat từ thiết bị vòng đặt âm đạo silicon. Profin giải phóng *in vitro* thu được là điển hình của thiết bị loại chất nền trong đó thuốc có mặt trên nồng độ bão hòa của nó trong chất nền polyme. Các hạt thuốc rắn cung cấp một bề chứa trong vòng để bổ sung các phân tử thuốc hòa tan đã được giải phóng. Điều này dẫn đến động lực giải phóng thuốc 'thời gian gốc', được xác nhận bởi biểu đồ tuyến tính của việc giải phóng cộng dồn so với thời gian gốc. Dựa trên dữ liệu PK, muối pritelivir mesylat rõ ràng là dạng thuốc được ưa chuộng để sử dụng trong vòng đặt âm đạo. Người ta cho rằng dạng không bazơ của pritelivir có tính kỵ nước hơn là dạng muối mesylat, điều này làm tăng đáng ngạc nhiên độ hòa tan trong chất đàn hồi silicon và do đó, làm tăng tốc độ thẩm thấu qua chất nền silicon đàn hồi.

Nghiên cứu PK ở động vật linh trưởng sử dụng vòng đặt âm đạo chứa dạng bazơ tự do của pritelivir

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trong bốn pha liều duy nhất với thời gian lấy mẫu 28 ngày sau pha 1 và 2 (thời gian rửa 7 ngày giữa các liều). Vòng đặt âm đạo được khảo sát cho dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat ở hai mức liều cho mỗi công thức. Các vật phẩm thử nghiệm được áp dụng như vòng đặt âm đạo trong pha 1 và 2 cho khi cái. Thiết kế nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3 - Thiết kế nghiên cứu

Pha nghiên cứu	Nhóm	Mức liều (mg)	Điều trị	Công thức	Thời gian điều trị	Thời gian quan sát
1	1	40	Dạng bazơ tự do của pritelivir	Vòng đặt âm	1 x 28 ngày	29 ngày
	2	49,6	Pristivir muối mesylat	Vòng đặt âm đạo		
2	1	240	Dạng bazơ tự do của pritelivir	Vòng đặt âm đạo	1 x 28 ngày	29 ngày
	2	297	Pristivir muối mesylat			

Máu, dịch âm đạo và mô được lấy mẫu để xác định nồng độ như được mô tả trong các phần sau.

Bảng 4 - Nhóm điều trị

Nhóm	Số lượng động vật	Điều trị
1	4	Dạng bazơ tự do của pritelivir
2	3	Pritelivir mesylat muối

Mục kiểm tra và công thức

Công thức, sản phẩm thử nghiệm, tải lượng thuốc và số lô được đưa ra trong bảng dưới đây.

Bảng 5 - Sản phẩm thử nghiệm và công thức

Pha nghiên cứu	Sản phẩm thử nghiệm	Công thức	Tải lượng thuốc (mg)	Kích thước vòng (mm)
1	Dạng bazơ tự do của pritelivir	Vòng đặt âm đạo	40	20 x 4,5
	Pritelivir mesylat muối	Vòng đặt âm đạo	49,6	20 x 4,5
2	Dạng bazơ tự do của pritelivir	Vòng đặt âm đạo	240	20 x 4,5
	Pritelivir mesylat muối	Vòng đặt âm đạo	297	20 x 4,5

Dược động học chảy máu

Các mẫu máu tĩnh mạch được lấy từ tất cả các động vật tại các thời điểm sau theo liều.

Bảng 6 - Lấy mẫu máu

Pha	Mẫu	Thời gian lấy mẫu (liều sau)
1	máu	0 giờ (liều trước), 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ. Tiếp theo là ngày 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28
2	máu	0 giờ (liều trước), 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ. Tiếp theo là ngày 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28

Vị trí lấy mẫu máu	Nữ trên đùi
Lượng máu	1,0 ml
Chống đông máu	Đối với các mẫu pha 1, chỉ vào ngày 1 - 3, máu được lấy mẫu trong các lọ HLS tiêu chuẩn có chứa lithi heparin và axit phosphoric 20 μ L (3,5 mol). Sau đó, máu được thu thập vào các ống chỉ chứa lithi heparin. Huyết tương được lấy từ tất cả các mẫu bằng cách ly tâm. Các mẫu được dán nhãn thích hợp và được bảo quản đông lạnh sâu (-20°C hoặc thấp hơn) cho đến khi phân tích
Tổng số mẫu máu	350

Lấy mẫu dịch âm đạo

Các mẫu dịch âm đạo được lấy từ tất cả các động vật tại các thời điểm sau khi dùng thuốc.

Bảng 7 - Lấy mẫu dịch âm đạo

Pha	Mẫu	Thời gian lấy mẫu (liều sau)
1	Dịch âm đạo	0 giờ (liều trước), 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, tiếp theo là ngày 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28
2	Dịch âm đạo	0 giờ (liều trước), 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, tiếp theo là ngày 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28

Việc lấy mẫu được thực hiện bằng phương pháp bọt biển Weck-Cel® (được giữ tại chỗ trong âm đạo trong 1 phút và sau đó được chuyển vào ống chứa ngay sau khi lấy mẫu). Tất cả bọt biển và ống chứa Weck-Cel® được cân (đến 1 mg gần nhất) cả trước và sau khi lấy mẫu để đánh giá trọng lượng của các mẫu chất lỏng được thu thập. Bọt biển Weck-Cel® không được làm ướt trước để lấy mẫu dịch âm đạo. Các mẫu được dán nhãn thích hợp và được bảo quản trong các ống polypropylen 15 ml riêng lẻ được đông lạnh sâu (-20°C hoặc thấp hơn) cho đến khi phân tích.

Sinh thiết âm hộ và âm đạo

Sinh thiết âm hộ và âm đạo được lấy từ tất cả các động vật tại các thời điểm sau dùng thuốc.

Bảng 8 - Sinh thiết

Pha	Mẫu	Thời gian lấy mẫu (liều sau)
1	Sinh thiết âm hộ và âm đạo	Ngày 28
2	Sinh thiết âm hộ và âm đạo	Ngày 28

Đối với việc lấy mẫu, sinh thiết được thực hiện với công cụ sinh thiết thích hợp. Các mẫu sinh thiết được đông lạnh trên băng khô sau khi thu thập và được bảo quản đông lạnh sâu (-20°C hoặc thấp hơn) cho đến khi phân tích.

Phân tích mẫu:

Sau khi pha loãng thích hợp, huyết tương và các mẫu âm đạo được phân tích trên cột UPLC System Waters Acquity UPLC HSS PFP với hạt $1,8\ \mu\text{m}$ ($100 \times 2,1\ \text{mm}$) bởi gradient rửa giải bằng 0,1% axit formic và metanol chứa 0,1% axit formic. Để phát hiện, máy quang phổ khối thời gian thực hiện (Xevo GS-2 QTOF, Waters) được sử dụng hoạt tính ở chế độ ion hóa dương (phân tích MSe). Các mẫu được phân tích cho lượng dạng bazơ tự do của pritelivir.

Kết quả:

Các nghiên cứu được thiết kế để thu thập thông tin theo thời gian nồng độ hợp chất thử nghiệm không thay đổi trong huyết tương và mô/dịch tiết âm đạo. Sau khi đặt âm đạo vòng đặt duy nhất cho con khỉ cái đuôi dài. Mục tiêu của nghiên cứu này là để xác định sự an toàn và dung nạp của vòng có pritelivir cũng như mức độ tiếp xúc toàn thân và cục bộ (huyết tương, dịch tiết âm đạo và âm đạo và âm hộ, mô, tương ứng). Mức độ tiếp xúc cục bộ được so sánh với dữ liệu về hiệu quả của pritelivir *in vitro* để thu được tham số dược động học/dược lực học (PK/PD) ban đầu cho vòng đặt âm đạo, nghĩa là để đánh giá hoạt lực của vòng nạp pritelivir để loại trừ khả năng nhân lên của vi rút trong các mô đích. Bảng 9 thể hiện tóm tắt các giá trị EC_{50} của pritelivir trên HSV-1 và HSV-2. Nguồn dữ liệu: Field, HJ, et al., Độ nhạy cơ bản của các chủng phân lập lâm sàng HSV-1 và HSV-2 và các chủng kháng axyxlovir được xác định các chất ức chế với helicaza-primaza pritelivir. Thuốc kháng vi rút, 2013. 100 (2): p. 297-9. $\text{EC}_{50} = 50\%$ nồng độ cho hiệu quả.

Bảng 9 - Tổng quan về các giá trị EC_{50} của pritelivir trên HSV-1 và HSV-2

Loại vi rút	EC_{50} (μm)	EC_{50} ($\mu\text{m/L}$)
HSV-1	0026	10,5

HSV-2	0030	12,1
-------	------	------

Liều đơn pritelivir dùng trong âm đạo được đặt vài nhò vòng có tải lượng 40 hoặc 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir và 49,6 hoặc 297 mg muối pritelivir mesylat, không tạo ra kết quả bất lợi bất lợi về dấu hiệu lâm sàng hoặc trọng lượng cơ thể. Trong pha 1 và 2 của nghiên cứu, nồng độ pritelivir được xác định trong huyết tương, dịch âm đạo và mô lên đến 28 ngày sau khi dùng vòng đặt âm đạo chứa 40 và 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir (nhóm 1) hoặc 49,6 và 297 mg muối pritelivir mesylat (nhóm 2) cho khi cái. Tất cả các nồng độ pritelivir trong huyết tương đã được tìm thấy được trong khoảng nano phân tử thấp (< 132 nM hoặc $< 54\mu\text{g/L}$). Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được 2 đến 4 ngày sau khi dùng vòng đặt âm đạo. Sau đó, nồng độ giảm cho đến ngày 4 (pha 1) hoặc ngày 10 (pha 2), đoạn phẳng đã đạt được. Từ đó, nồng độ trong huyết tương không thay đổi cho đến ngày 14 hoặc lâu hơn, ví dụ: ngày 28.

Nồng độ trong huyết tương cho thấy sự biến động giữa các cá thể cao với hệ số biến thiên lên tới 90%. Nồng độ trong huyết tương đã được tìm thấy để tăng liều phụ thuộc nhưng tỷ lệ phụ cho cả hai thử nghiệm. Do đó, mức độ phơi nhiễm toàn thân của pritelivir ở khi đầu chó đã được tìm thấy ở mức thấp sau khi dùng tĩnh mạch đơn hoặc muối mesylat tự do sử dụng vòng loại chất nền. Mặt khác, như mong muốn, nồng độ giải phóng là trên EC_{50} . Nồng độ điển hình so với profin thời gian có thể được quan sát trong dịch âm đạo sau khi dùng tĩnh mạch vòng tức thì có chứa dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat. Nồng độ tối đa được tìm thấy trực tiếp sau khi sử dụng vòng. Nồng độ giảm dần cho đến ngày 4 đến 10, phần phẳng đã đạt được. Nồng độ của pritelivir trong dịch âm đạo được tìm thấy tăng hơn tỷ lệ liều từ pha 1 đến pha 2 cho cả hai sản phẩm thử nghiệm.

Sinh thiết âm đạo và âm hộ được thực hiện 28 ngày sau khi dùng vòng đặt âm đạo. Vì sinh thiết không được cân trước khi chiết, trọng lượng được ước tính dựa trên dữ liệu từ các cuộc điều tra tương tự bằng cách sử dụng cùng các thiết lập cho việc sinh thiết. Từ nghiên cứu này, trọng lượng sinh thiết tối thiểu, tối đa và trung bình đã được sử dụng để tính toán. Các trọng lượng sinh thiết này dao động từ 0,7 đến 4,3 mg, trung bình 2,95 mg. Đối với tất cả các tính toán, người ta cho rằng 1 kg mô tương đương với 1 L nước.

Trong pha 1, nồng độ tương đương đã được tìm thấy trong mô âm đạo và âm hộ sau khi sử dụng muối không chứa pritelivir hoặc muối mesylat có chứa trong vòng đặt âm đạo. Trong pha 2, liều cao gấp 6 lần dẫn đến Nồng độ trong mô âm đạo cao gấp 2 lần đối với dạng bazơ tự do của pritelivir và Nồng độ trong mô âm đạo cao hơn gấp 10 lần đối với muối pritelivir mesylat. Nồng độ mô âm tính tăng theo cách tương đương.

Thông thường, nồng độ pritelivir trong huyết tương, dịch âm đạo và mô được tìm thấy cao hơn sau khi sử dụng vòng với muối pritelivir mesylat khi so sánh với vòng không bazơ. Dạng bazơ tự do của pritelivir trong huyết tương thấp hơn so với muối mesylat là một lợi thế nếu chỉ việc tiếp xúc toàn thân thấp được mong muốn.

Bảng 10 - Nồng độ huyết tương ($\mu\text{g/L}$) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 40 mg dạng bazơ tự do của pritelivir cho khi cái - Pha 1, nhóm 1

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir ($\mu\text{g/L}$)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
0	2,70 ^a	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	2,44 ^a	4,73	3,11 ^a	nd	3,43 ^b	1,17	34,3
0,0833	nd	6,03	4,53	nd	5,28	1,06	20,1
0,167	nd	6,90	7,56	2,38 ^a	5,61 ^b	2,82	50,3
0,333	2,22 ^a	8,54	10,9	3,97	6,40 ^b	4,00	62,5
2	4,07	11,6	18,3	6,75	10,2	6,23	61,2
3	4,80	7,29	18,4	6,30	9,20	6,22	67,6
4	3,21 ^a	3,41 ^a	5,30	3,51 ^a	3,86 ^b	0,972	25,2
7	3,55 ^a	3,22 ^a	3,86 ^a	4,00	3,66 ^b	0,345	9,43
10	3,92 ^a	3,02 ^a	3,74 ^a	2,75 ^a	3,36 ^b	0,563	16,8
14	2,81 ^a	2,83 ^a	4,32	3,29 ^a	3,31 ^b	0,708	21,4
17	2,64 ^a	4,08	3,48 ^a	2,59 ^a	3,20 ^b	0,716	22,4
21	nd	3,00 ^a	3,08 ^a	2,67 ^a	2,91 ^b	0,218	7,49
24	nd	3,21 ^a	nd	2,77 ^a	2,99 ^b	0,311	10,4
28	2,60 ^a	2,76 ^a	3,00 ^a	nd	2,79 ^b	0,204	7,33

nc: không được tính, nd: không phát hiện thấy

a: dưới giới hạn định lượng dưới (9,93 nM, 4,0 $\mu\text{g/L}$)

b: được tính với các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới.

Bảng 11 - Nồng độ huyết tương ($\mu\text{g/L}$) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 49,6 mg muối pritelivir mesylat cho khỉ cái - Pha 1, nhóm 2

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir ($\mu\text{g/L}$)					
	418	422	426	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0833	3,10 ^a	nd	nd	nc	nc	nc
0,167	2,35 ^a	nd	nd	nc	nc	nc
0,333	4,10	3,88 ^a	nd	3,99 ^b	0,151	3,79
2	6,00	8,59	5,13	6,58	1,80	27,4
3	9,29	28,9	7,40	15,2	11,9	78,4
4	5,66	4,55	5,58	5,26	0,619	11,8
7	4,71	3,84 ^a	4,26	4,27	0,434	10,2
10	3,40 ^a	3,62 ^a	3,44 ^a	3,49 ^b	0,121	3,47
14	nd	2,99 ^a	2,60 ^a	2,79 ^b	0,277	9,93
17	nd	nd	2,52 ^a	nc	nc	nc
21	2,84 ^a	2,47 ^a	nd	2,66 ^b	0,263	9,90
24	nd	nd	nd	nc	nc	nc
28	2,43 ^a	nd	nd	nc	nc	nc

nc: không được tính, nd: không phát hiện thấy

a: dưới giới hạn định lượng dưới (9,93 nM, 4,0 $\mu\text{g/L}$)

b: được tính với các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới.

Bảng 12 - Nồng độ huyết tương ($\mu\text{g/L}$) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir cho khỉ cái - Pha 2, nhóm 1

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir ($\mu\text{g/L}$)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	2,96 ^a	nd	nd	nc	nc	nc

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/L)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
0,0833	nd	4,41	2,95 ^a	nd	3,68 ^b	1,03	28,0
0,167	2,82 ^a	8,45	4,56	2,49 ^a	4,58 ^b	2,74	59,7
0,333	3,78 ^a	10,1	5,80	3,79 ^a	5,87 ^b	2,98	50,8
2	10,1	23,0	9,89	nd	14,3	7,53	52,6
3	15,6	26,8	15,2	10,2	17,0	7,01	41,3
4	13,9	26,0	16,1	12,2	17,0	6,18	36,3
7	11,8	16,4	14,2	10,3	13,1	2,68	20,4
10	8,27	9,46	9,04	8,43	8,80	0,553	6,28
14	6,33	9,48	8,33	10,6	8,70	1,84	21,1
17	5,58	10,8	9,84	8,41	8,67	2,29	26,4
21	6,02	7,78	8,37	5,71	6,97	1,30	18,7
24	4,96	9,71	11,3	9,86	8,97	2,77	30,9
28	5,57	12,7	9,32	7,55	8,79	3,03	34,5

nc: không được tính, nd: không phát hiện thấy

a: dưới giới hạn định lượng dưới (9,93 nM, 4,0 µg/L)

b: được tính với các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới.

Bảng 13 - Nồng độ huyết tương (µg/L) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 297 mg muối pritelivir mesylat cho khi cái - Pha 2, nhóm 2

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/L)					
	418	422	426	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0833	nd	nd	2,62 ^a	nc	nc	nc
0,167	nd	5,71	3,47 ^a	4,59 ^b	1,58	34,5
0,333	2,43 ^a	16,3	5,39	8,03 ^b	7,29	90,7
2	15,5	32,8	13,2	20,5	10,7	52,4
3	16,7	53,3	21,1	30,4	20,0	65,8
4	15,5	38,6	20,7	24,9	12,1	48,7
7	24,4	18,5	16,3	19,7	4,20	21,3
10	nd	nd	9,76	nc	nc	nc
14	nd	9,40	8,06	8,73	0,952	10,9

Thời gian (ngày)	Nồng độ của dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/L)					
	418	422	426	Trung bình	SD	% CV
17	9,46	4,79	5,32	6,52	2,56	39,2
21	5,47	5,08	3,90 ^a	4,82 ^b	0,816	16,9
24	4,29	5,70	nd	5,00	0,997	20,0
28	5,44	7,51	5,16	6,04	1,29	21,3

nc: không được tính, nd: không được phát hiện

a: dưới giới hạn định lượng dưới (9,93 nM, 4,0 µg/L)

b: được tính với các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới.

Bảng 14 - Nồng độ (µg/mL) của dạng bazơ tự do của pritelivir trong dịch âm đạo sau khi dùng đặt vòng đặt âm đạo chứa 40 mg dạng bazơ tự do của pritelivir cho khi cái - Pha 1, nhóm 1

Thời gian (ngày)	Nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/ml)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	7,74	3,51	31,9	1,67	11,2	14,0	125
0,0833	9,21	3,19	25,6	0,547	9,65	11,3	117
0,167	4,76	2,25	21,6	1,39	7,50	9,51	127
0,333	2,38	0,0880	14,4	1,85	4,68	6,56	140
2	0,306	0,0172	2,81	0,0645	0,800	1,35	168
3	0,565	0,191	1,15	0,725	0,657	0,396	60,3
4	0,937	0,101	0,346	0,151	0,384	0,384	100
7	0,583	0,0748	0,239	0,0885	0,246	0,236	96,0
10	0,191	0,0143	0,274	0,575	0,264	0,234	88,7
14	0,103	0,0817	0,127	0,201	0,128	0,0521	40,6
17	0,137	0,0348	0,467	0,159	0,199	0,186	93,5
21	0,0000	0,241	0,434	0,272	0,237	0,179	75,6
24	0,481	0,0000	1,14	0,828	0,612	0,489	40,4
28	0,712	0,0000	1,66	0,185	0,639	0,744	87,7

nc: không được tính, nd: không được phát hiện

Bảng 15 - Nồng độ (µg/mL) của dạng bazơ tự do của pritelivir trong dịch âm đạo sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 49,6 mg muối pritelivir mesylat cho khi cái - Pha 1, nhóm 2

Thời gian (ngày)	Nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/ml)					
	418	422	426	Trung bình	SD	% CV
0	Nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	103	177	92,0	124	46,3	37,4
0,0833	201	138	60,5	133	70,4	52,9
0,167	110	122	8,96	80,2	62,1	77,3
0,333	112	53,1	6,24	57,1	53,0	92,8
2	12,7	6,42	8,48	9,20	3,20	34,8
3	18,4	21,6	2,24	14,1	10,4	73,7
4	16,3	2,43	8,43	9,05	6,95	76,8
7	23,0	4,98	7,52	11,8	9,73	82,3
10	1,31	0,189	1,41	0,969	0,677	69,9
14	2,18	0,0000	13,7	5,28	7,33	139
17	1,13	0,105	0,638	0,623	0,511	82,0
21	0,455	0,334	14,0	4,91	7,83	159
24	4,11	0,732	2,50	2,45	1,69	69,1
28	1,64	2,00	0,184	1,27	0,961	75,4

nc: không được tính, nd: không được phát hiện.

Bảng 16 - Nồng độ (µg/mL) của dạng bazơ tự do của pritelivir trong dịch âm đạo sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 240 mg dạng bazơ tự do của pritelivir cho khi cái - Pha 2, nhóm 1

Thời gian (ngày)	Nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/ml)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	3,51	60,7	126	41,7	58,0	51,3	nc
0,0833	26,1	22,1	63,8	1,36	28,3	26,0	88,4
0,167	34,6	29,5	48,5	40,1	38,2	8,15	91,8
0,333	38,8	50,0	73,2	14,2	44,1	24,5	21,3
2	19,2	16,5	67,3	11,2	28,5	26,1	55,6
3	14,0	2,29	11,2	10,8	9,57	5,06	91,3
4	7,04	4,99	21,9	5,27	9,80	8,13	52,9
7	3,19	1,68	6,84	1,04	3,19	2,60	82,9
10	1,89	1,77	12,9	4,23	5,21	5,28	81,5
14	0,912	1,30	5,37	3,32	2,72	2,06	101

Thời gian (ngày)	Nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/ml)						
	114	116	118	120	Trung bình	SD	% CV
17	3,96	1,13	9,97	1,93	4,25	4,00	75,5
21	4,21	1,17	9,02	0,254	3,66	3,95	94,1
24	2,77	5,48	7,89	2,36	4,63	2,58	108
28	4,04	2,19	6,29	3,50	4,00	1,71	55,7

nc: không được tính, nd: không được phát hiện.

Bảng 17 – Nồng độ (µg/mL) của dạng bazơ tự do của pritelivir trong dịch âm đạo sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa 297 mg muối pritelivir mesylat cho khi cái - Pha 2, nhóm 2

Thời gian (ngày)	Nồng độ dạng bazơ tự do của pritelivir (µg/ml)					
	418	422	426	Trung bình	SD	% CV
0	nd	nd	nd	Nc	nc	nc
0,0417	1318	2117	2304	1913	524	27,4
0,0833	2352	2387	1006	1915	787	41,1
0,167	1114	868	1232	1071	186	17,3
0,333	702	1333	850	962	330	34,3
2	26,5	680	156	287	346	120
3	406	74,0	17,9	166	210	126
4	537	14,8	513	355	295	83,1
7	105	1140	6,15	417	628	151
10	69,4	23,9	9,32	34,2	31,3	91,6
14	15,9	3,72	15,0	11,6	6,80	58,8
17	8,87	8,41	10,3	9,21	1,01	11,0
21	23,0	17,4	8,96	16,4	7,05	42,9
24	10,2	7,32	1,87	6,47	4,24	65,6
28	10,9	3,00	11,2	8,37	4,65	55,6

nc: không được tính, nd: không được phát hiện.

Bảng 18 - Nồng độ trong mô âm đạo ($\mu\text{g/g}$) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat cho khỉ cái - Pha 1 và 2

Pha	Sản phẩm thử nghiệm	Liều	Động vật số	Nồng độ ($\mu\text{g/g}$)			
				Min	Max	Trung bình	% CV
1	Dạng bazơ tự do của pritelivir	40 mg	114	1,98	17,9	4,24	132
			116	<2,0	<2,0	<2,0	
			118	0,0694	0625	0148	
			120	<2,0	<2,0	<2,0	
	Pritelivir mesylat muối	49,6 mg	418	0103	0929	0220	127
			422	1,94	17,5	4,15	
			426	<2,0	<2,0	<2,0	
2	Dạng bazơ tự do của pritelivir	240 mg	114	0135	1,21	0288	115
			116	6,10	54,9	13,0	
			118	0599	05:39	1,28	
			120	2,62	23,6	05:59	
	Pritelivir mesylat muối	297 mg	418	2,80	25,2	5,98	117
			422	4,18	37,6	8,92	
			426	25,1	226	53,6	

<2,0, <0,005: dưới giới hạn định lượng dưới ($0,005\mu\text{M}$, $2,0\mu\text{g/L}$)

Ghi chú: các tính toán giả sử $1\text{L} = 1\text{kg}$.

Bảng 19 - Nồng độ trong mô âm đạo ($\mu\text{g/g}$) của dạng bazơ tự do của pritelivir sau khi dùng trong âm đạo vòng đặt âm đạo chứa dạng bazơ tự do của pritelivir hoặc muối pritelivir mesylat cho khỉ cái - Pha 1 và 2

Pha	Sản phẩm thử nghiệm	Liều	Động vật số	Nồng độ ($\mu\text{g/g}$)			
				Min	Max	Trung bình	% CV
	Dạng	40 mg	114	0370	03:33	0791	121
	bazơ tự		116	<2,0	<2,0	<2,0	
	do của		118	0,0149	0134	0,0318	
	pritelivir		120	0,0825	0742	0176	
	Pritelivir mesylat	49,6 mg	418	0150	01:35	0320	54,2
	muối		422	0340	03:06	0726	
			426	0137	1,24	0293	
2	Dạng	240 mg	114	0293	2,63	0625	80,8
	bazơ tự		116	0,0944	0849	0202	
	do của		118	0642	5,78	01:37	
	pritelivir		120	0171	01:54	0364	
	Pritelivir mesylat	297 mg	418	0697	6,27	01:49	111
	muối		422	02:08	18,7	04:44	
			426	08:58	77,2	18,3	

<2,0, <0,005: dưới giới hạn định lượng dưới ($0,005\mu\text{M}$, $2,0\mu\text{g/L}$).

Ghi chú: tính toán giả sử $1\text{L} = 1\text{kg}$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị dùng trong âm đạo để phân phối pritelivir,

trong đó pritelivir được chọn từ nhóm gồm có dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat,

trong đó thiết bị này chứa chế phẩm chứa muối pritelivir mesylat hoặc chứa dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat, và

trong đó thiết bị này chứa chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này chứa chất nền polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học chứa chất đàn hồi silicon.

3. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thiết bị này là vòng đặt âm đạo.

4. Thiết bị dùng trong âm đạo để phân phối pritelivir,

trong đó pritelivir được chọn từ nhóm gồm có dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat,

trong đó thiết bị này chứa chế phẩm chứa muối pritelivir mesylat hoặc chứa dạng bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat, và

trong đó thiết bị này là vòng đặt âm đạo.

5. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir.

6. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng duy trì pritelivir.

7. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng có kiểm soát pritelivir.

8. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và duy trì pritelivir.

9. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì và có kiểm soát pritelivir.

10. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó thiết bị này chứa pritelivir với tổng lượng ít nhất là 25 mg, ít nhất là 30 mg, ít nhất là 40 mg, ít nhất là 50 mg, ít nhất là 75 mg, ít nhất là 100 mg, ít nhất là 150 mg, ít nhất là 200 mg, ít nhất là 225 mg, ít nhất là 230 mg, hoặc ít nhất là 240 mg.

11. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và từ 8 đến 10, trong đó thiết bị này thích hợp để giải phóng tức thì pritelivir, và trong đó nồng độ cho hiệu quả kháng vi rút herpes đơn dạng $EC_{50} \geq 0,03 \mu M$ được đo trong dịch âm đạo sau 24 giờ sau khi sử dụng thiết bị.

12. Quy trình sản xuất thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, quy trình này bao gồm các bước:

a) trộn polyme ổn định sinh học và tương hợp sinh học với pritelivir, trong đó pritelivir được chọn từ nhóm gồm có bazơ tự do của pritelivir và muối pritelivir mesylat;

d) đúc phun hỗn hợp thu được ở bước a).

Fig.1A

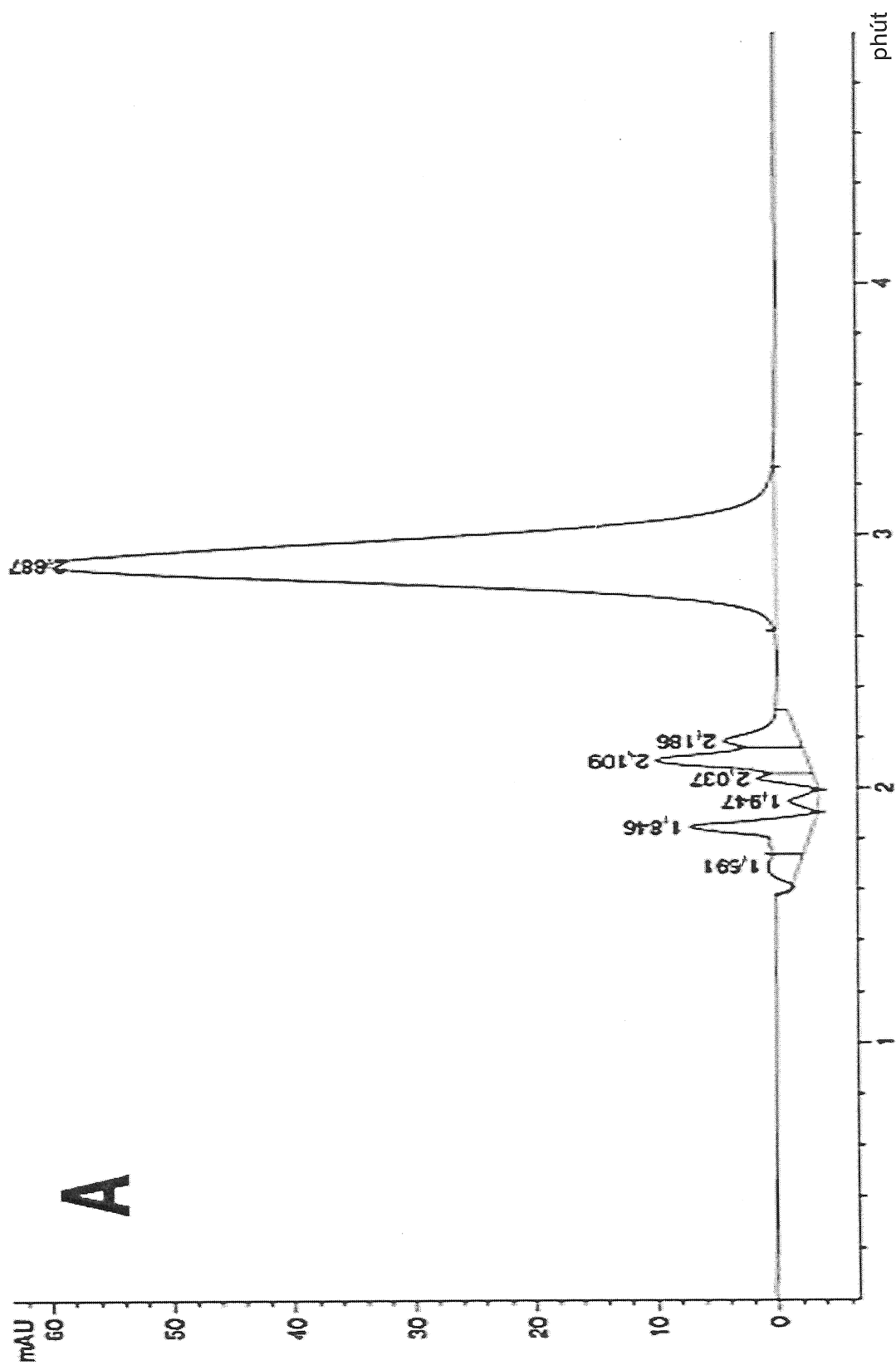


Fig.1B

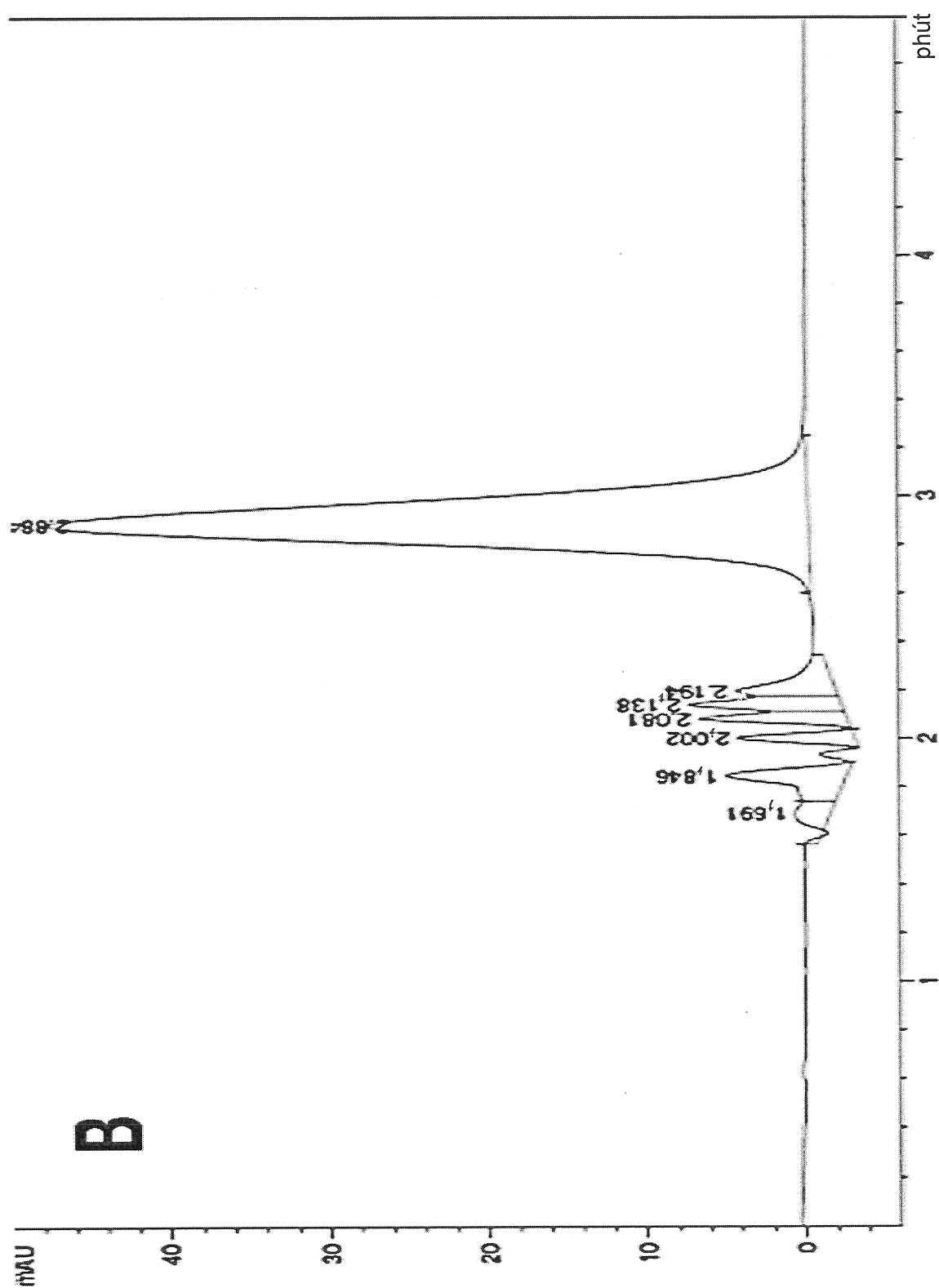
**B**

Fig.2

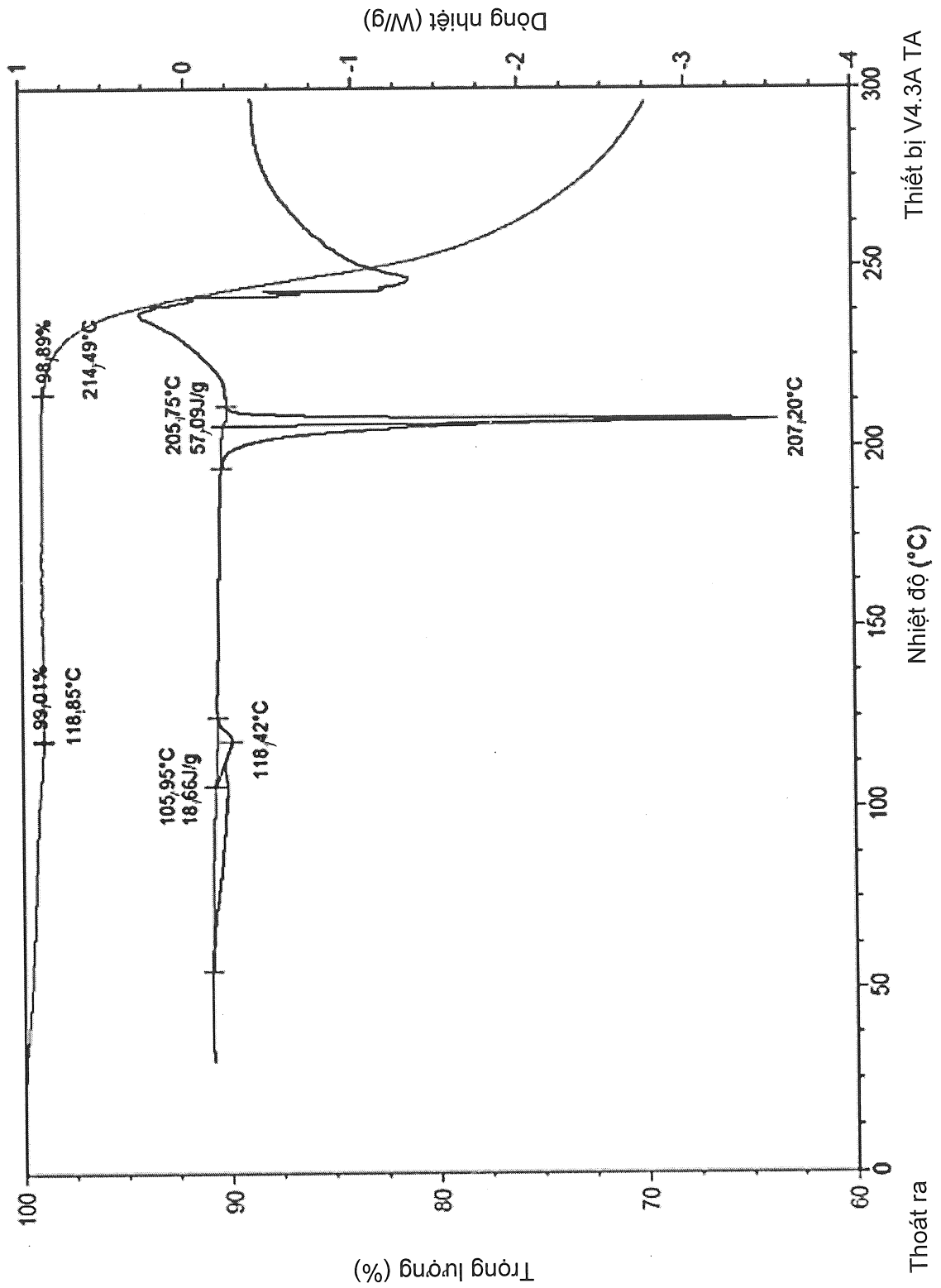


Fig.3

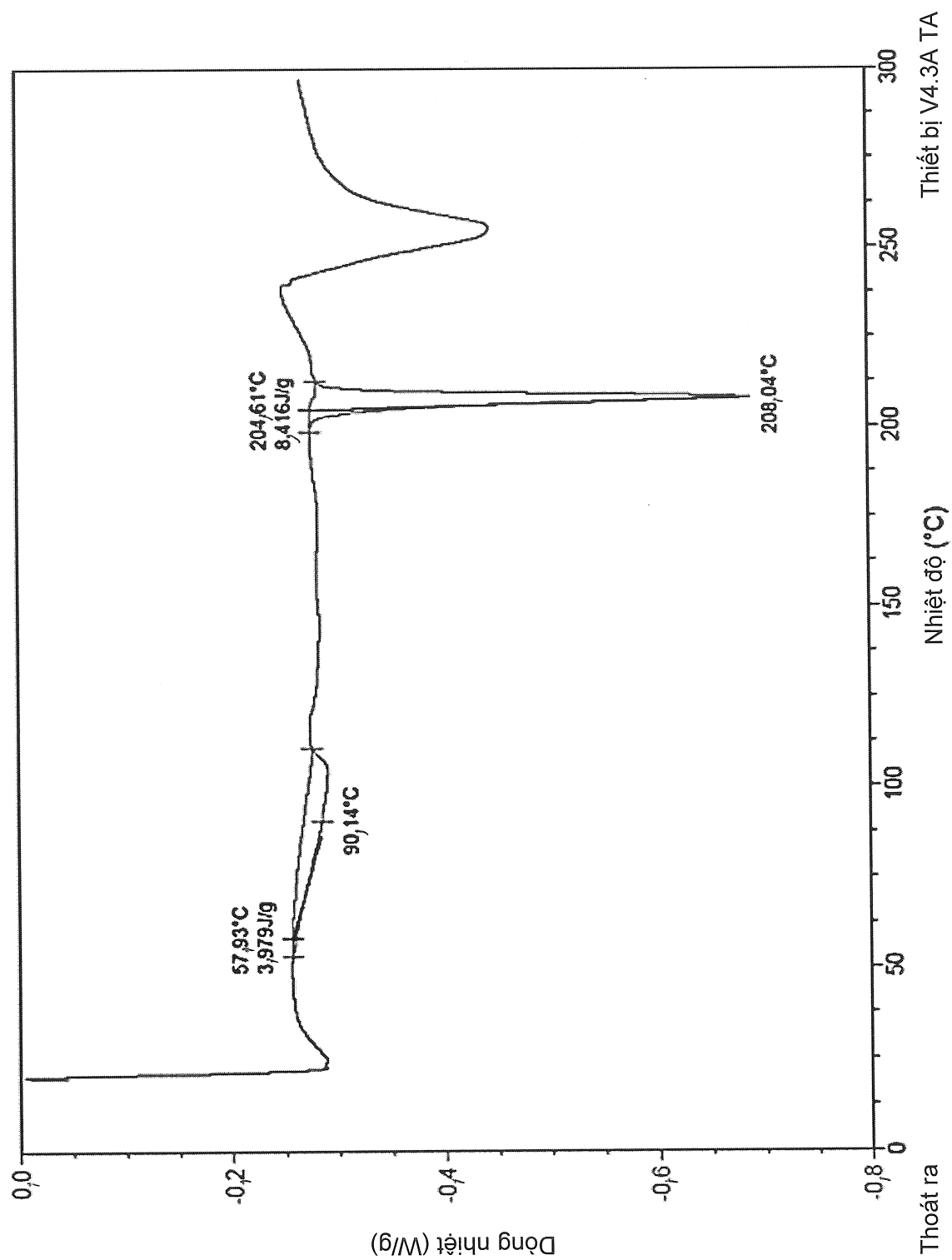


Fig.4

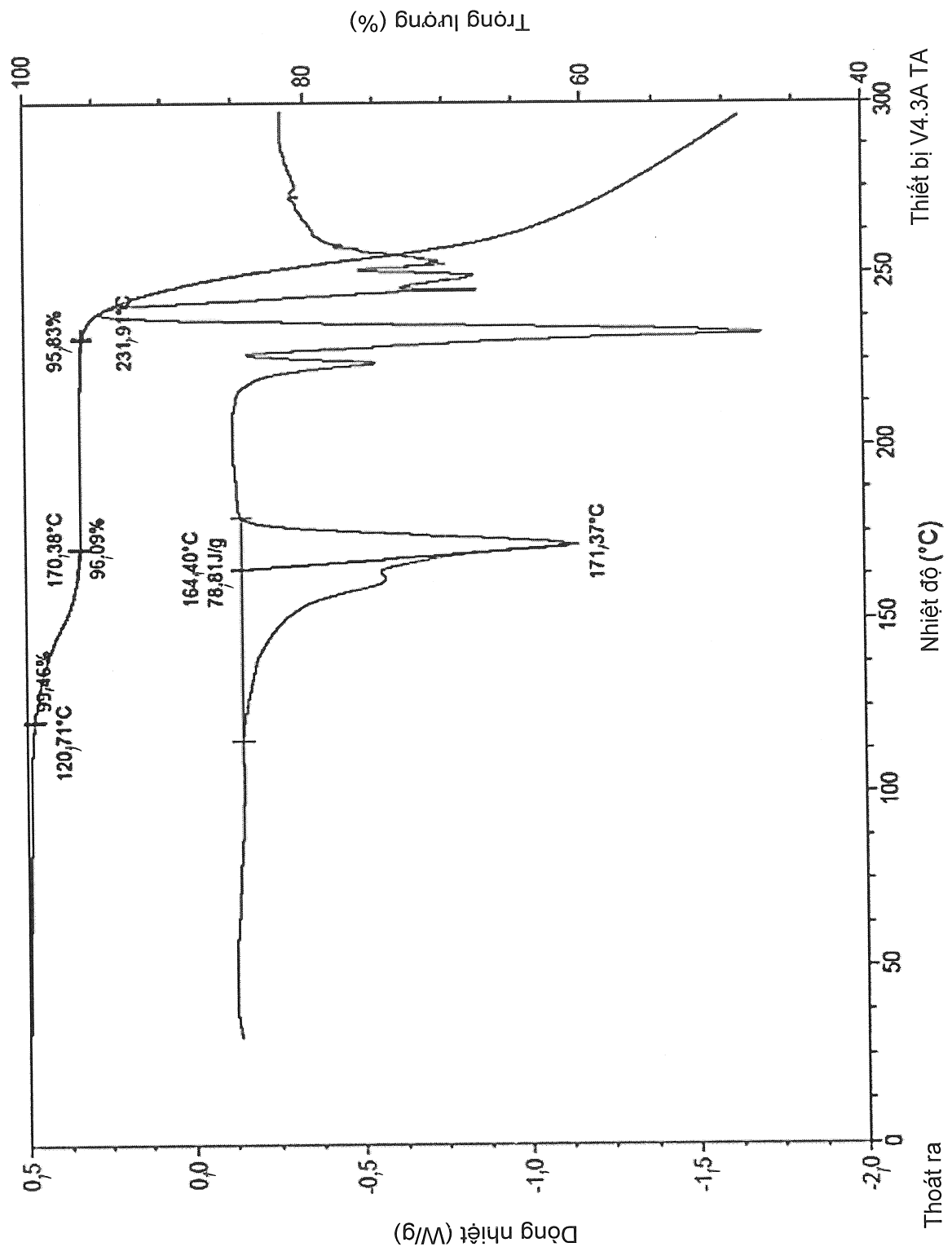


Fig.5

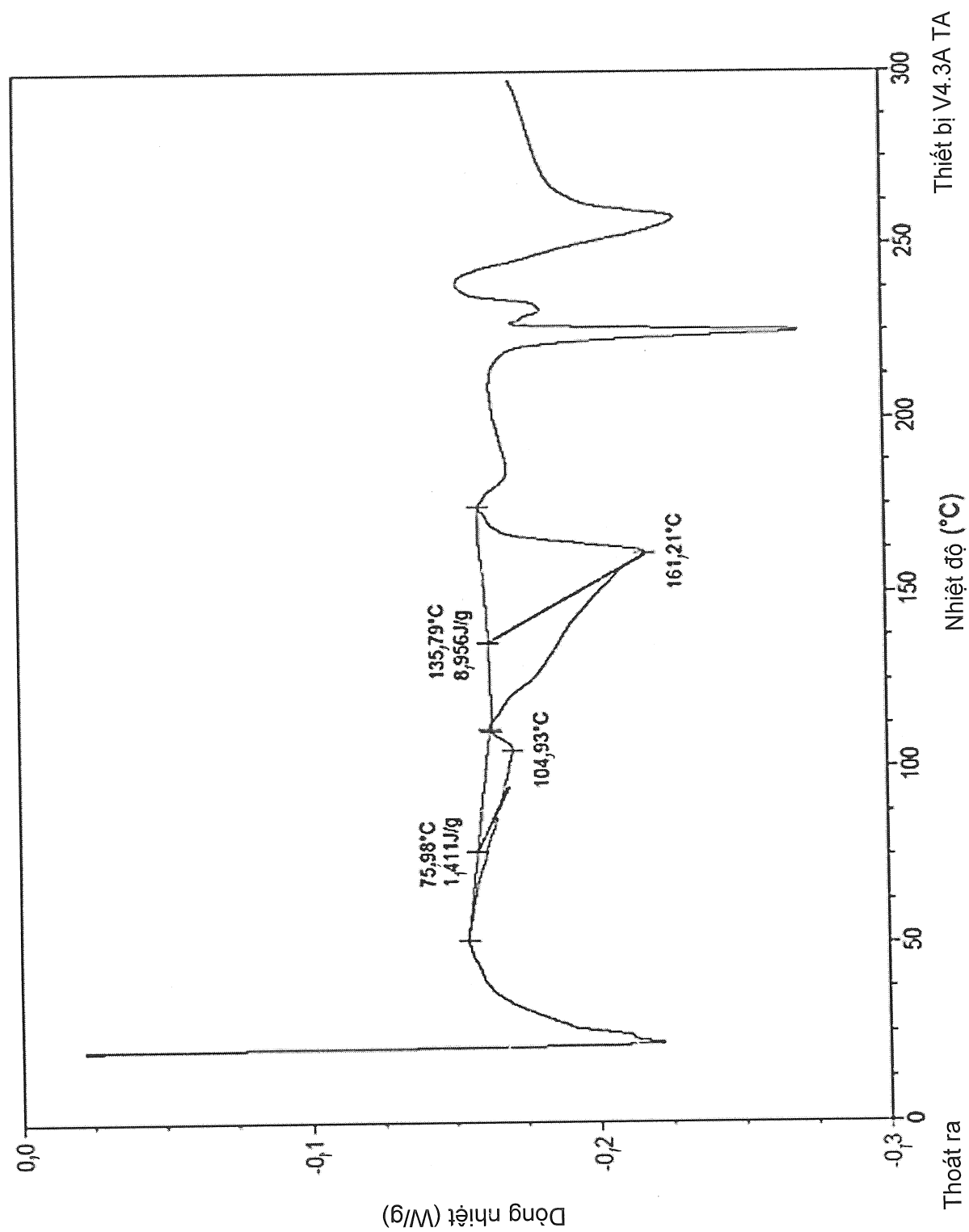


Fig.6

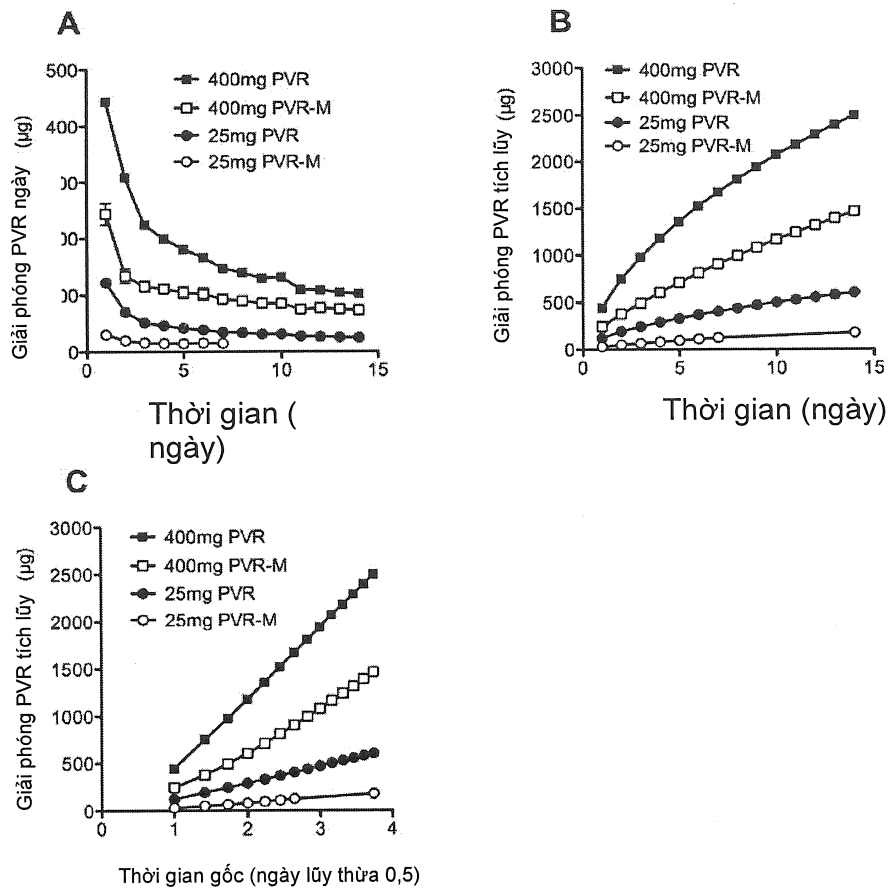
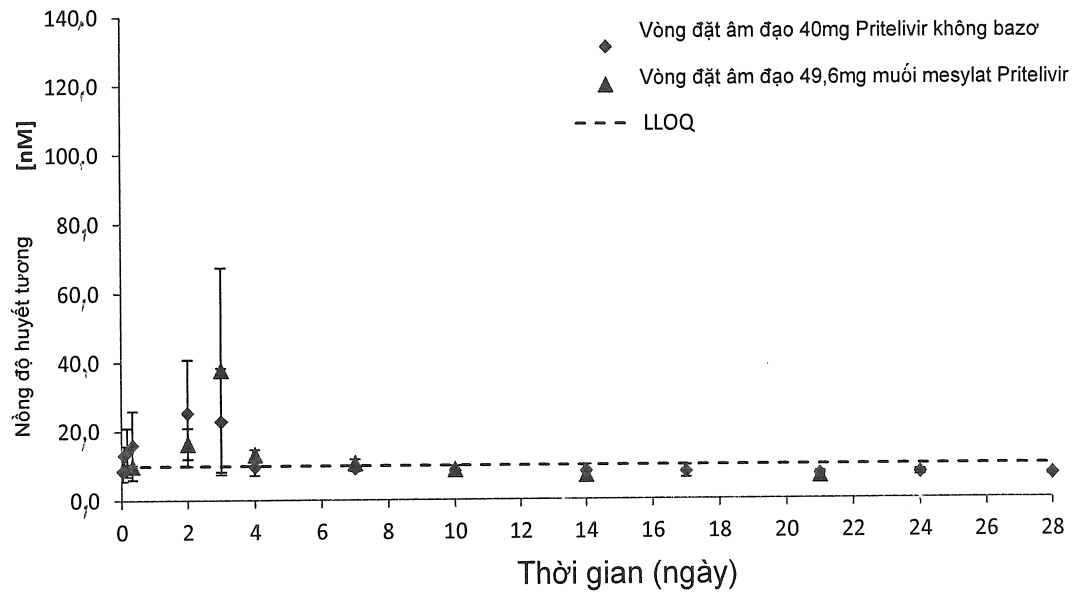


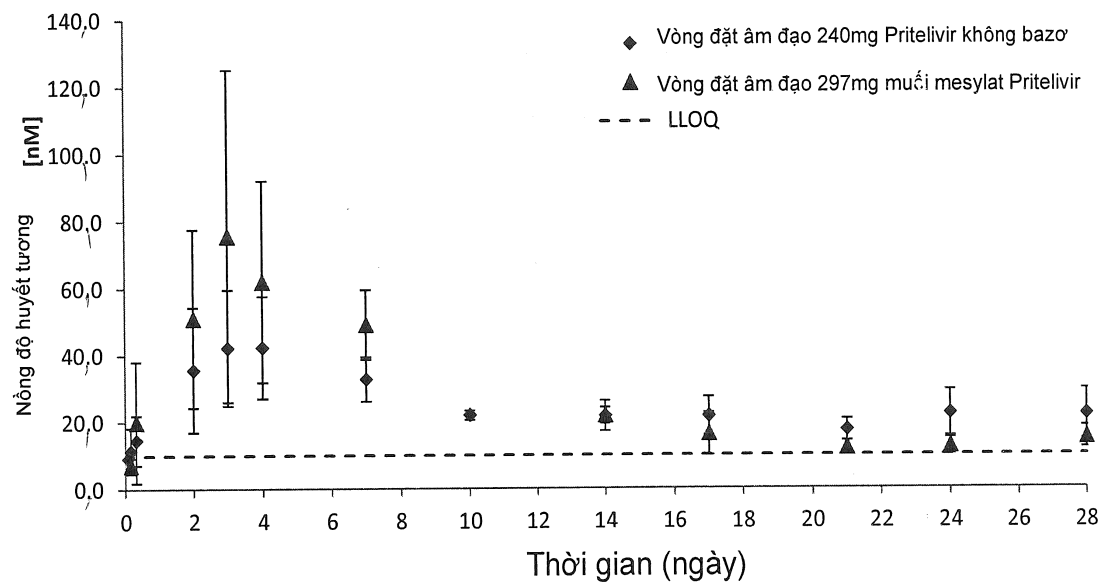
Fig.7: Đồ thị giải phóng Pritelivir theo thời gian cho vòng đàn hồi silicon dạng ma trận với các tải khác nhau-A giải phóng ngày $\pm$ SD theo thời gian; B- giải phóng tích lũy theo thời gian; C- giải phóng tích lũy theo thời gian gốc. Các điểm dữ liệu trên A đại diện trung bình $\pm$ SD ($n = 4$); các điểm dữ liệu trên B và C đại diện chỉ cho giá trị trung bình ($n=4$)

Fig.7



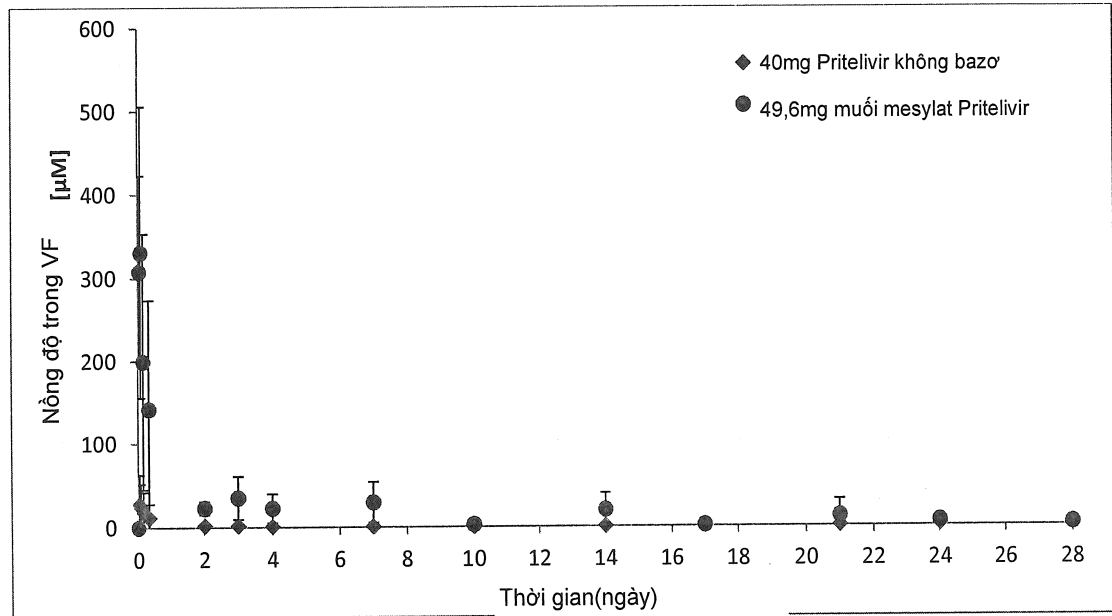
d(ngày) , LLOQ: Giới hạn dưới

Fig.8



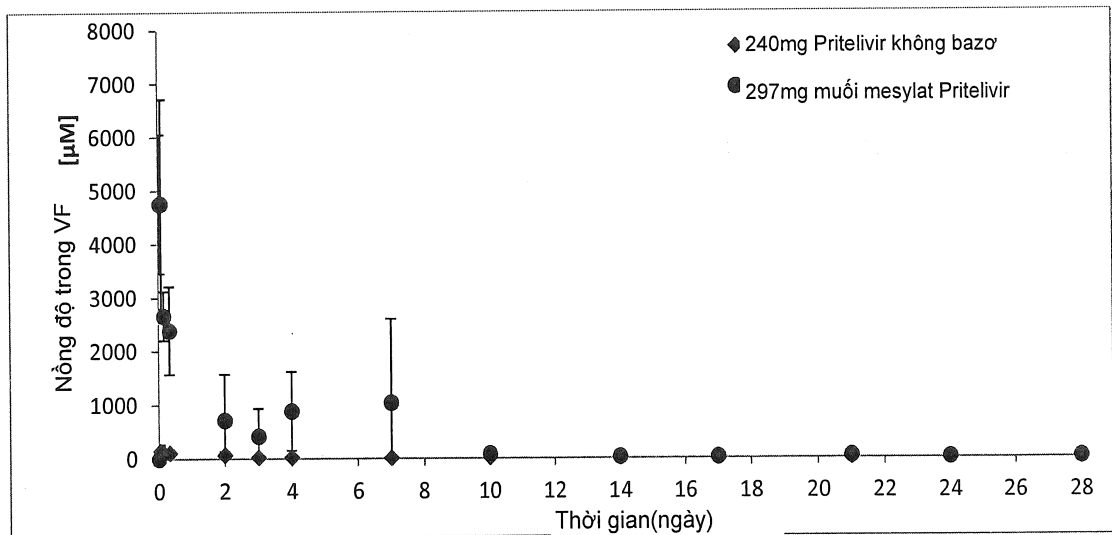
d(ngày) , LLOQ: Giới hạn dưới

Fig.9



d: ngày, VF dịch âm đạo

Figure 10



d: ngày, VF dịch âm đạo

Fig.11

