



(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



1-0046226

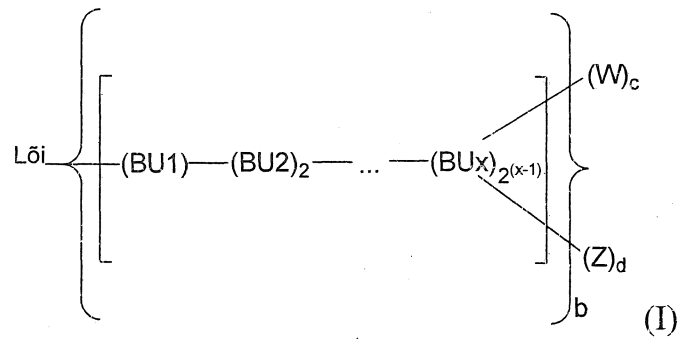
(51)^{2017.01} A61K 47/64; A61K 47/60; C08G 83/00; (13) B
C08G 69/10; C08G 69/40; A61K 31/451;
A61P 35/00

-
- (21) 1-2019-03325 (22) 22/02/2018
(86) PCT/EP2018/054420 22/02/2018 (87) WO 2018/154004 30/08/2018
(30) 62/461,983 22/02/2017 US; 62/488,151 21/04/2017 US; 62/591,823 29/11/2017 US
(45) 26/05/2025 446 (43) 25/12/2019 381A
(73) ASTRAZENECA AB (SE)
151 85 Södertälje, Sweden
(72) MCCOULL, William (GB); ASHFORD, Marianne, Bernice (GB); GRANT, Iain
(GB); HENNESSY, Edward, John (US); SECRIST, John, Paul (US); OWEN, David
(AU); KELLY, Brian (AU); GIANNIS, Michael (AU).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) ĐENDRIME TRỊ LIỆU VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2019-03325

(57)



Sáng chế đề xuất dendrime có công thức (I) và muối được dụng của nó.
Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm có chứa dendrime có công thức (I) và phương pháp sử dụng chúng để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dendrime mới và muối được dụng của nó. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm có chứa dendrime này để để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bcl-2 và Bcl-XL là các thành viên chống chết theo chương trình quan trọng của họ BCL-2 của protein và chất điều hòa chủ yếu của sự sống sót tế bào (Chipuk JE *et al.*, The BCL-2 family reunion, *Mol.Cell* 2010 Feb 12;37(3):299-310). Sự chuyển vị, sự khuếch đại và/hoặc sự biểu hiện quá mức protein của gen của các yếu tố sống sót thiết yếu này đã được quan sát thấy ở nhiều loại bệnh ung thư và có liên quan rộng trong sự phát triển và sự tiến triển ung thư (Yip *et al.*, Bcl-2 family proteins and cancer, *Oncogene* 2008 27, 6398-6406; and Beroukhim R. *et al.*, The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers, *Nature* 2010 Feb 18;463 (7283):899-905). Trong nhiều dạng ác tính, BCL-2 và/hoặc BCL-XL cũng được chứng minh là làm trung gian cho sự kháng thuốc và sự tái phát và kết hợp mạnh mẽ với tiên lượng bệnh kém (Robertson LE *et al.* Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome, *Leukemia* 1996 Mar;10(3):456-459; và Ilievska Poposka B. *et al.*, Bcl-2 as a prognostic factor for survival in small-cell lung cancer, *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloshki i Meditsinski Nauki Prilozi* 2008 Dec; 29(2):281-293).

Protein họ BCL2 chống chết theo chương trình thúc đẩy sự sống sót tế bào ung thư bằng cách liên kết với protein tiền chết theo chương trình như BIM, PUMA, BAK, và BAX và làm trung hòa hoạt tính gây chết tế bào của chúng (Chipuk JE *et al.*, *dưới đây*; và Yip *et al.*, *dưới đây*). Do đó, việc nhắm đích trị liệu BCL-2 và BCL-XL một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp khác mà ảnh hưởng đến trực họ BCL-2 của protein, chẳng hạn như hóa trị liệu gây độc tế bào, chất ức chế proteasom, hoặc chất ức chế kinaza là chiến lược hấp dẫn mà có thể điều trị ung thư và có thể khắc phục sự kháng thuốc ở nhiều bệnh ung thư ở người

(Delbridge, ARD *et al.*, The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy, *Cell Death & Differentiation* 2015 22, 1071-1080).

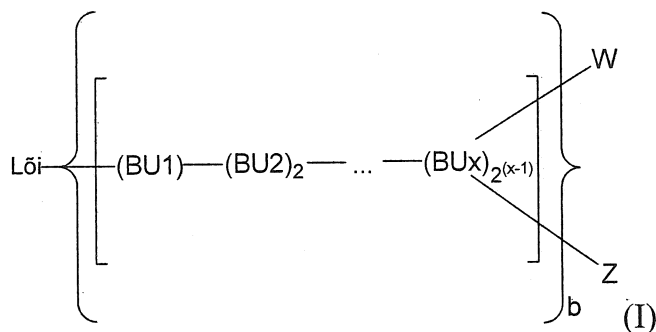
Ngoài hiệu lực tế bào, để phát triển hợp chất ứng viên thành sản phẩm thuốc chấp nhận được thích hợp, hợp chất này cần phải mang và thể hiện hàng loạt tính chất khác. Chúng bao gồm các tính chất lý hóa thích hợp để cho phép tạo chế phẩm thành dạng liều lượng thích hợp (*ví dụ*, độ hòa tan, độ ổn định, khả năng có thể sản xuất), tính chất sinh dược học thích hợp (*ví dụ*, khả năng thâm, độ hòa tan, độ hấp thụ, sinh khả dụng, độ ổn định trong điều kiện sinh học, thuộc tính dược động học và dược lực học) và biên dạng an toàn thích hợp để tạo ra chỉ số trị liệu chấp nhận được. Sự nhận biết hợp chất, *ví dụ*, chất ức chế của Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL mà thể hiện một số hoặc tất cả các tính chất này đang được đặt ra.

Chất ức chế dựa trên N-axylsulfonamit cụ thể của Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL và phương pháp tạo ra chúng được bộc lộ trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 9,018,381. Hoạt tính và độ đặc hiệu của hợp chất mà liên kết với và ức chế chức năng Bcl-2 trong tế bào cũng đã được bộc lộ trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 9,018,381 bằng các thử nghiệm liên kết và tế bào *in vitro*. Tuy nhiên, việc phân phối các chất ức chế dựa trên N-axylsulfonamit này của Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL khó khăn do *ví dụ* như, độ hòa tan thấp và tác dụng phụ liên quan đến đích. Do đó người nộp đơn đã phát triển dendrime kết nối với chất ức chế Bcl nhất định mà có thể khắc phục các thách thức về việc phân phối mà chất ức chế Bcl không liên hợp phải đối mặt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

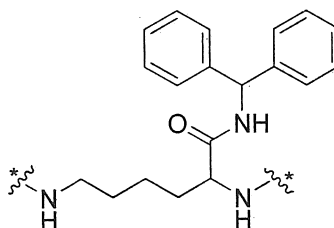
Sáng chế bộc lộ dendrime được liên kết cộng hóa trị (*ví dụ*, được liên hợp, hoặc được kết nối) với chất ức chế Bcl. Dendrime đã được liên hợp thể hiện độ hòa tan cao so với chất ức chế Bcl không được liên hợp, và dữ liệu cận lâm sàng gợi ý rằng dendrime được liên hợp với chất ức chế Bcl có tiềm năng để cải thiện khả năng dung chịu *in vivo*, mà có thể cải thiện chỉ số trị liệu và làm giảm tác dụng phụ. Dendrime được thiết kế để có tốc độ giải phóng cụ thể (*ví dụ*, tốc độ mà chất ức chế Bcl được phân cắt khỏi dendrime).

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I):



hoặc muối được dùng của chúng, trong đó:

Lõi là

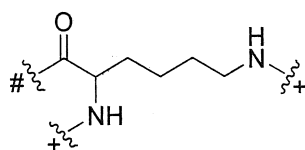


* dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của (BU1);

b bằng 2;

BU là đơn vị cấu trúc;

BU_x là đơn vị cấu trúc thuộc thế hệ x, trong đó tổng số lượng của đơn vị cấu trúc ở thế hệ x của dendrime có công thức (I) bằng 2^(x) và tổng số lượng của BU trong dendrime có công thức (I) bằng (2^x-1)b; trong đó BU có cấu trúc sau đây:



dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của Lõi hoặc gốc amino của BU;

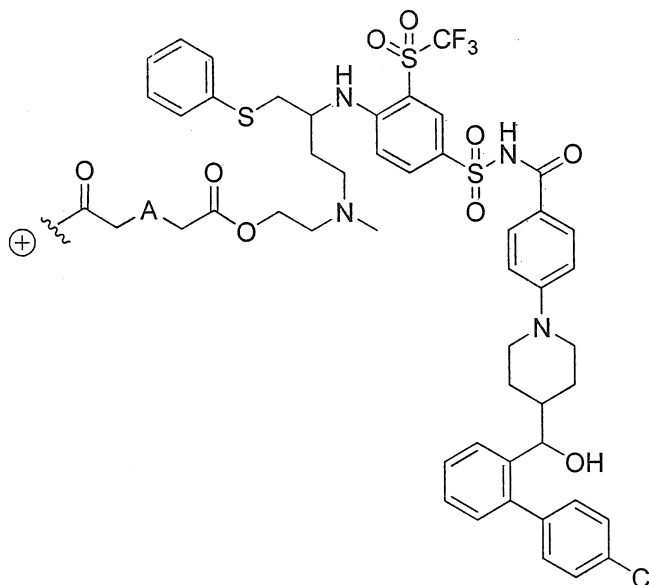
+ dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của BU hoặc sự gắn cộng hóa trị vào W hoặc Z;

W độc lập là (PM)_c hoặc (H)_e;

Z độc lập là (L-AA)_d hoặc (H)_e;

PM là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ hoặc PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó L-AA có công thức:



trong đó

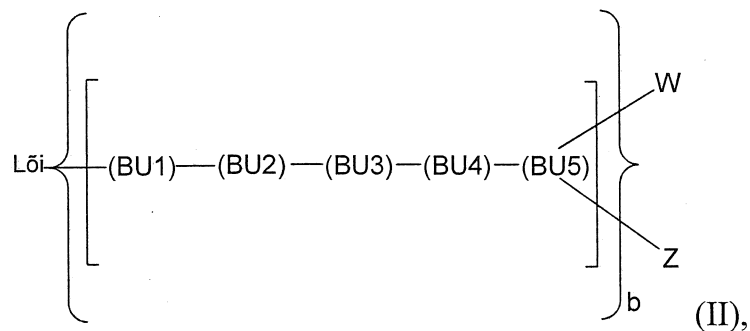
A là -N(CH₃), -O-, -S- hoặc -CH₂-;

⊕ là điểm gắn vào gốc amin của BUx;

với điều kiện là $(c+d) \leq (2^x)b$ và $d \geq 1$; và

với điều kiện là nếu $(c+d) < (2^x)b$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là (H)_e, trong đó e bằng $[(2^x)b] - (c+d)$.

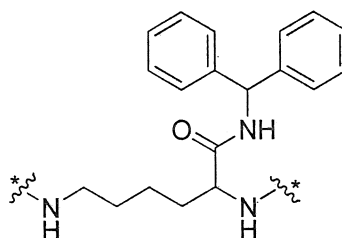
Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

b bằng 2;

Lõi là

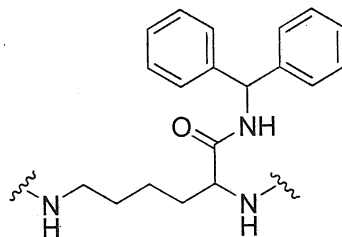


* dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của (BU1);

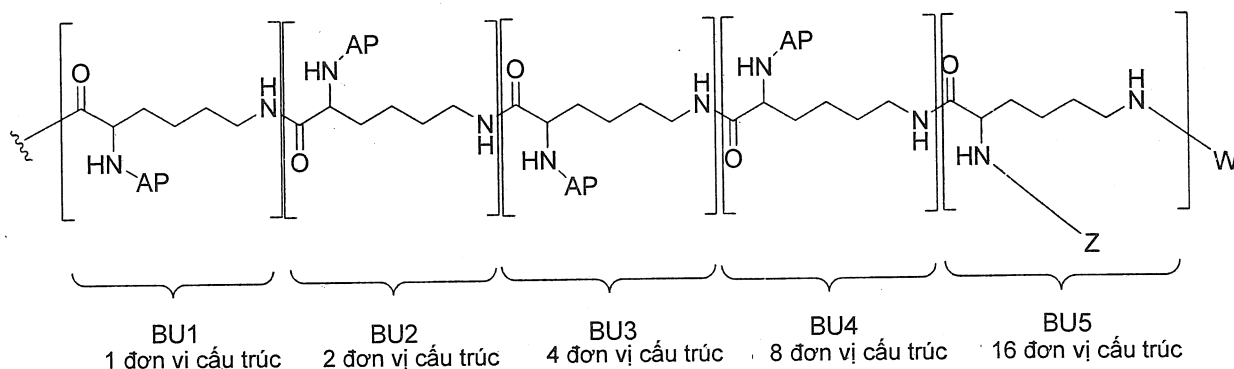
C(=O)C(N)CCCCN*CN(C)CCOC(=O)CA(=O)CC(=O)[O-]C.[Na+].CC1=CC=C(C=C1)SCC2C(=CC(=CC=C2)NS(=O)(=O)C(F)(F)F)C(=CC(=CC=C2)NS(=O)(=O)NC(=O)c3ccc(N4CCN(CC4C(O)c5ccccc5-c6ccc(Cl)cc6)cc3)cc1
$$\text{D-L}\tilde{\text{o}}\text{i-D} \quad (\text{III})$$

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

Lỗi là



D là



AP là điểm gắn vào đơn vị cấu trúc khác;

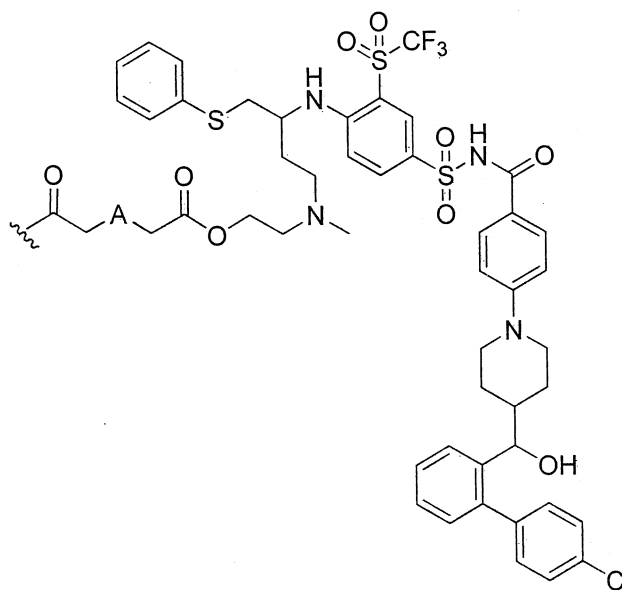
W độc lập là (PM)_c hoặc (H)_e;

Z độc lập là (L-AA)_d hoặc (H)_e;

PM là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ hoặc PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó

L-AA có công thức:

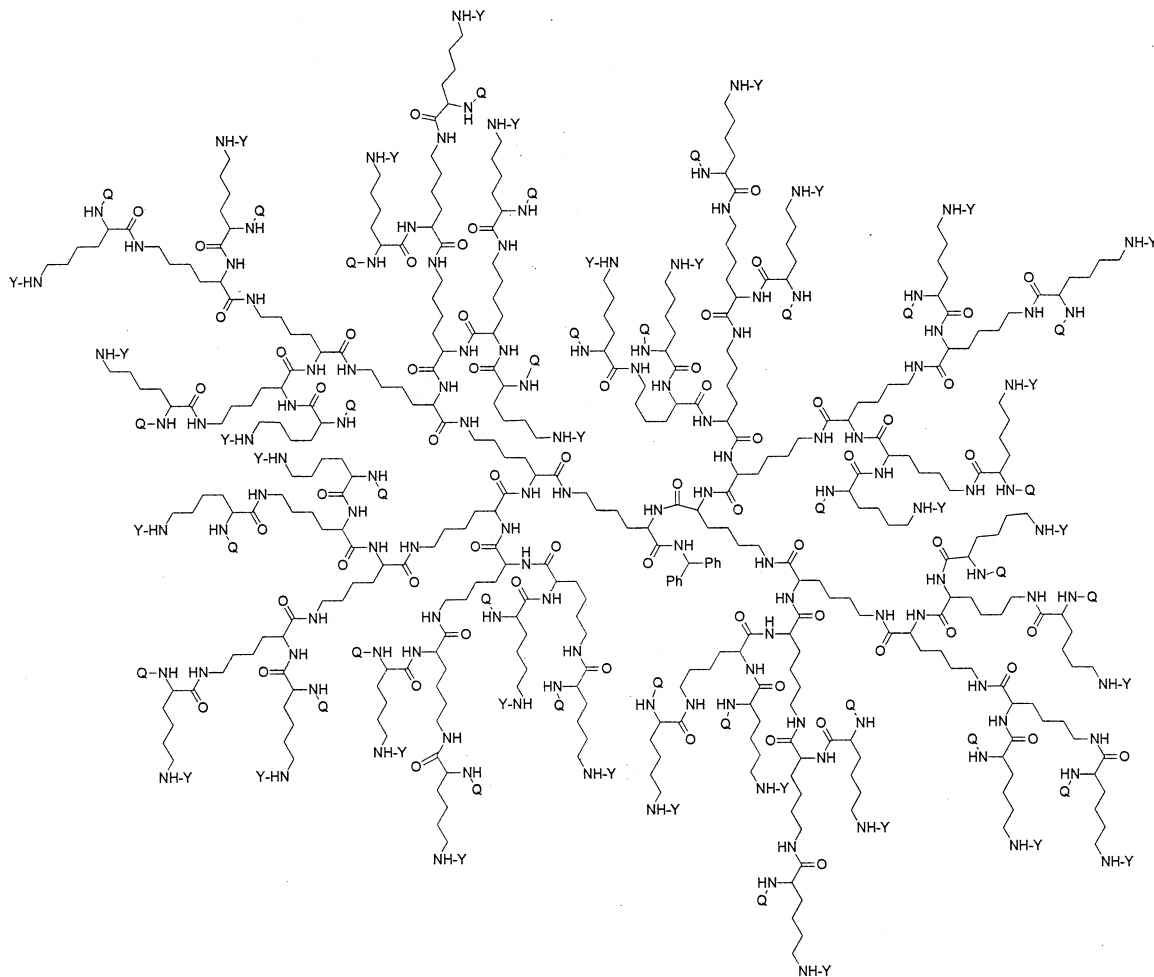


trong đó

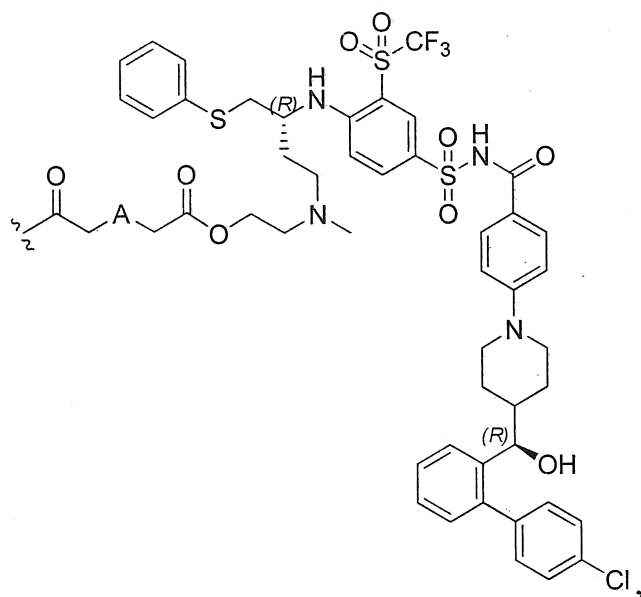
A là $-N(CH_3)$, $-O-$, $-S-$ hoặc $-CH_2-$;

với điều kiện là nếu $(c+d) < 64$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là $(H)_e$, trong đó e bằng $64-(c+d)$; và $d \geq 1$.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (IV):

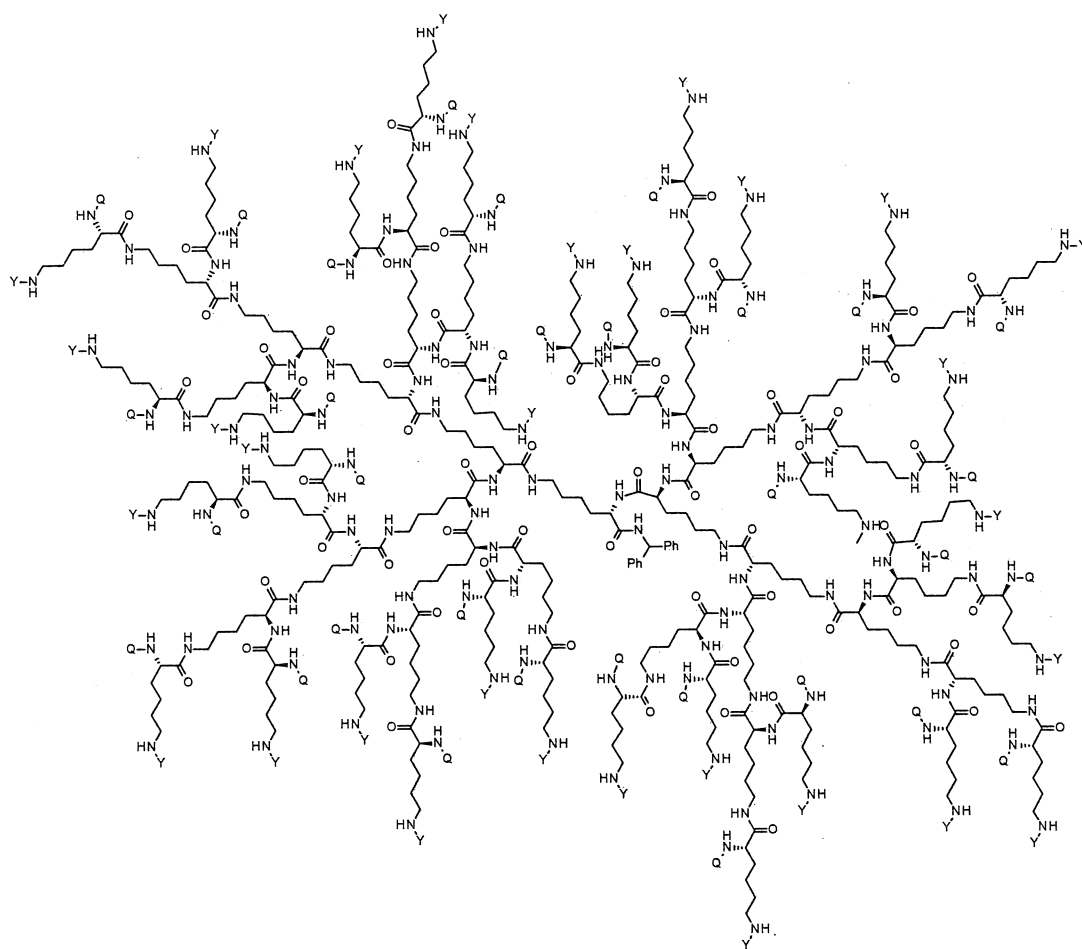


(IV), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là $PEG_{1800-2400}$ hoặc H; Q là H hoặc L-AA, trong đó L-AA có cấu trúc:



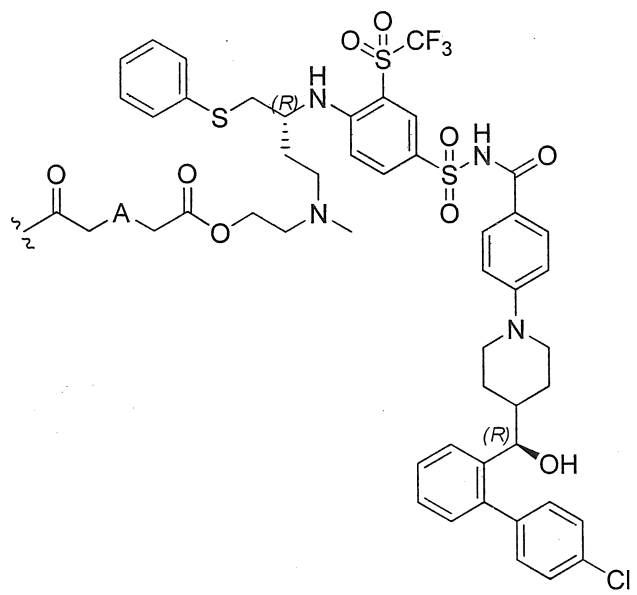
A là -S- hoặc -N(CH₃), với điều kiện là nếu tổng của PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và L-AA nhỏ hơn 64, các gốc Q và Y còn lại là H, và với điều kiện là ít nhất là một Q là L-AA.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (V):



(V)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ hoặc H; Q là H hoặc L-AA, trong đó L-AA có cấu trúc:



A là -S- hoặc -N(CH₃), với điều kiện là nếu tổng của PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và L-AA nhỏ hơn 64, các gốc Q và Y còn lại là H, và với điều kiện là ít nhất là một Q là L-AA.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ được phẩm có chứa dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ việc sử dụng dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ được phẩm có chứa dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là sự biểu diễn của dendrime thế hệ thứ 3.

Hình 2 là biểu đồ nhiễu xạ XRPD đối với Dạng B của Hợp chất A.

Hình 3A thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL) ở chuột SCID bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) cho các chế phẩm của Hợp chất A được tóm tắt trong Ví dụ 2. Đánh giá hiệu quả của Hợp chất A được tạo chế phẩm với mỗi trong số HP- β -CD (V1), Captisol (V2) và Tween (V3) so với các tá dược lỏng tương ứng; Tá dược lỏng 1 (V1, HP- β -CD 30%, độ pH 4), Tá dược lỏng 2 (V2, Captisol 10,6%, độ pH 9) và Tá dược lỏng 3 (V3, Tween 0,5%, độ pH 9) được thể hiện.

Hình 3B thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột SCID bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) cho chế phẩm của Hợp chất A với Cremophor. Đánh giá hiệu quả của Hợp chất A được tạo chế phẩm với Cremophor (V4) so với tá dược lỏng tương ứng; Tá dược lỏng 4 (V4, Cremophor EL 5% khối lượng/thể tích, độ pH 4) được thể hiện. Xem Ví dụ 2.

Hình 4 thể hiện sự chết tế bào (sự chết theo chương trình) ở 6 giờ và 24 giờ sau liều đơn lẻ của Hợp chất A được tạo chế phẩm trong mỗi trong số HP- β -CD (V1), Captisol (V2) và Tween (V3) so với các tá dược lỏng tương ứng; Tá dược lỏng 1 (V1, HP- β -CD 30%, độ pH 4), Tá dược lỏng 2 (V2, Captisol 10,6%, độ pH 9) và Tá dược lỏng 3 (V3, Tween 0,5%, độ pH 9). Đáp ứng Caspaza Bị Phân Cắt 3 (CC3) được sử dụng làm phép đo của sự chết tế bào và được xác định bằng cách sử dụng bộ Kit Cell Signaling Pathscan ELISA. Xem Ví dụ 2.

Hình 5 thể hiện sự phơi nhiễm khối u liều đơn lẻ đối với Hợp chất A được tạo chế phẩm trong mỗi trong số HP- β -CD (V1), Captisol (V2) và Tween (V3). Nồng độ của Hợp chất A trong khối u sau 6 giờ và 24 giờ sau liều đơn lẻ được xác định bằng cách sử dụng LC-MS/MS. Xem Ví dụ 2.

Hình 6 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột Rag2-/- bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11). Khi khối u phát triển đến xấp xỉ

4500-6000 mm³ chuột được phân ngẫu nhiên vào Tá dược lỏng 1 (HP- β -CD 30%, độ pH 4) hoặc Hợp chất A 5 mg/kg truyền IV 30 phút một lần. Đánh giá hiệu quả của Hợp chất A được tạo chế phẩm với HP- β -CD 30% (V1) so với tá dược lỏng tương ứng (V1) được thể hiện. Xem Ví dụ 2.

Hình 7 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột Rag2^{-/-} bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11). Khi khối u phát triển đến xấp xỉ 4500-6000 mm³ chuột được phân ngẫu nhiên vào Tá dược lỏng 1 (HP- β -CD 30%, độ pH 4) hoặc Hợp chất A 5mg/kg, Hợp chất A 3mg/kg và Hợp chất A 1mg/kg, truyền IV 30 phút một lần. Đánh giá hiệu quả đáp ứng liều lượng của Hợp chất A được tạo chế phẩm với HP- β -CD 30% (V1) ở 5mg/kg, 3mg/kg và 1mg/kg so với tá dược lỏng tương ứng (V1) được thể hiện. Xem Ví dụ 2.

Hình 8 là sự so sánh tốc độ giải phóng ban đầu của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 trong khoảng giá trị độ pH. Xem Ví dụ 13.

Hình 9 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột SCID bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) đối với các đại phân tử khác nhau theo sáng chế. Đánh giá hiệu quả của tá dược lỏng (nước muối đệm photphat), Hợp chất A (được tạo chế phẩm trong HP- β -CD 30%, độ pH 4), Ví dụ 6 trong PBS (tương đương với 10 mg/kg và 30 mg/kg hợp chất A), Ví dụ 9 trong PBS (tương đương với 10 mg/kg hợp chất A) được thể hiện. Xem Ví dụ 18.

Hình 10 thể hiện sự chết tế bào (sự chết theo chương trình) ở các thời điểm khác nhau sau liều đơn lẻ của tá dược lỏng (nước muối đệm photphat) hoặc Ví dụ 6 trong PBS (tương đương với 10 và 30 mg/kg hợp chất A). Đáp ứng Caspaza Bị Phân Cắt 3 (CC3) được sử dụng làm phép đo của sự chết tế bào và được xác định bằng cách sử dụng bộ Kit Cell Signaling Pathscan ELISA. Xem Ví dụ 18.

Hình 11 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột SCID bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) đối với các dendrime được bọc lộ khác nhau. Đánh giá hiệu quả của Tá dược lỏng (nước muối đệm photphat, PBS), chế phẩm của Hợp chất A trong Tá dược lỏng 1 (HP- β -CD 30%), Ví dụ 6 trong PBS

(tương đương với 20 mg/kg hợp chất A) và Ví dụ 9 trong PBS (tương đương với 20 mg/kg hợp chất A) được thể hiện. Xem Ví dụ 18.

Hình 12 thể hiện sự chết tế bào (sự chết theo chương trình), ở các thời điểm khác nhau sau liều đơn lẻ của tá dược lỏng (nước muối đệm photphat), các chế phẩm của Hợp chất A trong Tá dược lỏng 1 (HP- β -CD 30%) ở 5 mg/kg và 10 mg/kg và dendrime của Ví dụ 9 trong PBS ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A. Đáp ứng poly ADP ribosa polymeraza (PARP) đã được phân cắt được sử dụng làm phép đo của sự chết tế bào. Xem Ví dụ 18.

Hình 13 thể hiện dữ liệu đối với các Ví dụ 5, 7 và 8 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A trong mô hình chuột ghép khác loài RS4:11. Dữ liệu chứng tỏ rằng Ví dụ 7 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A gây ra sự thoái triển khối u trong khi các Ví dụ 5 và 8 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A không thể hiện hoạt tính kháng khối u đáng kể. Xem Ví dụ 18.

Hình 14 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) ở chuột Rag2-/- bằng cách sử dụng tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) đối với Ví dụ 6 và tá dược lỏng. Đánh giá hiệu quả của tá dược lỏng (nước muối đệm photphat, PBS) và Ví dụ 6 trong PBS (tương đương với 10 mg/kg và 30 mg/kg hợp chất A) được thể hiện. Xem Ví dụ 18.

Hình 15 thể hiện mô hình Ghép Khác Loài SuDHL-4 ở chuột SCID đối với tá dược lỏng (nước muối đệm photphat, PBS), Ví dụ 6 trong PBS (tương đương với 50 mg/kg hợp chất A), Ví dụ 9 trong PBS (tương đương với 50 mg/kg hợp chất A), rituximab (10 mg/kg), dạng kết hợp của Ví dụ 6 (10 mg/kg, 30 mg/kg và 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A) với rituximab (10 mg/kg), và dạng kết hợp của Ví dụ 9 (10 mg/kg, 30 mg/kg và 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A) với rituximab (10 mg/kg). Xem Ví dụ 18.

Hình 16 thể hiện dendrime có công thức (IV).

Hình 17 thể hiện dendrime có công thức (V).

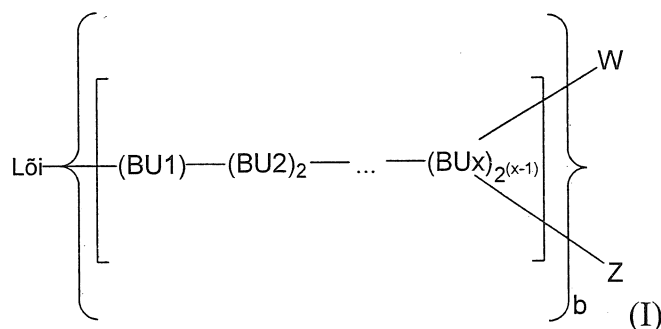
Hình 18 minh họa hoạt tính kháng khối u *in vivo* ở mô hình khối u ung thư phổi tế bào nhỏ ở người được thể hiện bởi Ví dụ 9 kết hợp với chất ức chế mTOR AZD2014.

Hình 19 minh họa hoạt tính kháng khối u *in vivo* trong mô hình khối u DLBCL ở người được thể hiện bởi Ví dụ 9 kết hợp với acalabrutinib.

Mô tả chi tiết sáng chế

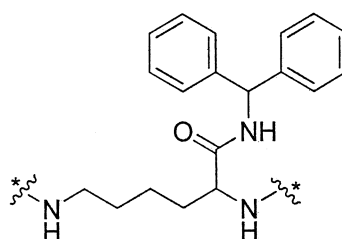
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có chứa lõi benzyldihexanmit-lysin hóa trị hai, đơn vị cấu trúc lysin và trong đó các nhóm chức bề mặt được thể bằng chất ức chế Bcl và PEG.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

Lõi là

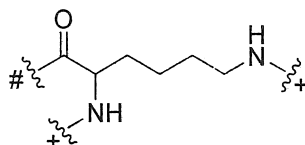


* dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của (BU1);

b bằng 2;

BU là đơn vị cấu trúc;

BU_x là đơn vị cấu trúc thuộc thể hệ x, trong đó tổng số lượng của đơn vị cấu trúc ở thể hệ x của dendrime có công thức (I) bằng 2^x và tổng số lượng của BU trong dendrime có công thức (I) bằng $(2^x - 1)b$; trong đó BU có cấu trúc sau đây:



dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của Lõi hoặc gốc amino của BU;

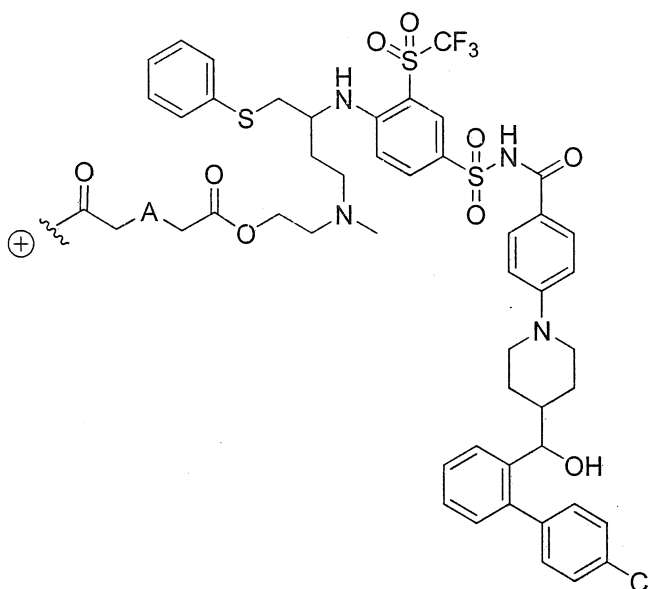
+ dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của BU hoặc sự gắn cộng hóa trị vào W hoặc Z;

W độc lập là (PM)_c hoặc (H)_e;

Z độc lập là (L-AA)_d hoặc (H)_e;

PM là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ hoặc PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó L-AA có công thức:



trong đó

A là -N(CH₃), -O-, -S- hoặc -CH₂-;

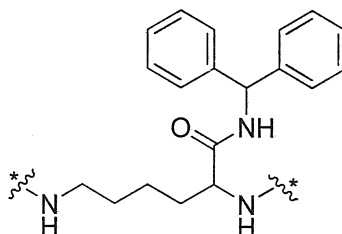
⊕ là điểm gắn vào gốc amin của BU_x;

với điều kiện là $(c+d) \leq (2^x)b$ và $d \geq 1$; và

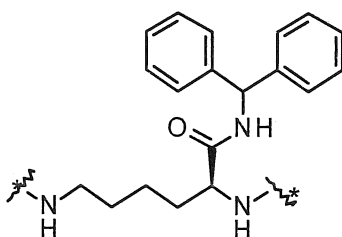
với điều kiện là nếu $(c+d) < (2^x)b$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là (H)_e, trong đó e bằng $[(2^x)b] - (c+d)$.

Chỉ nhằm mục đích minh họa, Hình 1 là sự biểu diễn của dendrime thế hệ thứ 3, có chứa lõi, 3 thế hệ của đơn vị cấu trúc (BU) và 24 nhóm chức bề mặt.

Hiểu rõ rằng lõi của dendrime thể hiện đơn vị trung tâm mà dendrime được xây dựng từ đó. Về mặt này, lõi thể hiện đơn vị trung tâm mà thế hệ thứ nhất và các thế hệ tiếp theo của đơn vị cấu trúc 'được trưởng thành' từ đó. Theo một phương án, lõi trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) là



trong đó * dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào đơn vị cấu trúc của dendrime. Theo một số phương án, Lõi trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) là



trong đó * dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào đơn vị cấu trúc của dendrime.

Thuật ngữ "đơn vị cấu trúc" hoặc "BU" bao gồm các phân tử có ít nhất là ba nhóm chức, một để gắn vào lõi hoặc đơn vị cấu trúc trong thế hệ (hoặc lớp) trước của đơn vị cấu trúc và hai hoặc hơn hai nhóm chức để gắn vào đơn vị cấu trúc trong thế hệ (hoặc lớp) tiếp theo của đơn vị cấu trúc. Đơn vị cấu trúc được sử dụng để xây dựng các lớp dendrime, bằng cách bổ sung vào lõi hoặc lớp trước của đơn vị cấu trúc. Theo một số phương án đơn vị cấu trúc có ba nhóm chức.

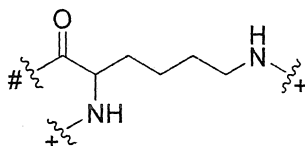
Thuật ngữ "thế hệ" bao gồm một số lượng các lớp của đơn vị cấu trúc mà tạo thành dendron hoặc dendrime. Ví dụ như, dendrime một thế hệ sẽ có một lớp của đơn vị cấu trúc gắn vào lõi, ví dụ như, Lõi-[[đơn vị cấu trúc]_b], trong đó b là số lượng của dendron gắn vào lõi và hóa trị của lõi. Dendrime hai thế hệ có hai các lớp của đơn vị cấu trúc trong mỗi dendron gắn vào lõi. Ví dụ như, khi đơn vị cấu trúc có một điểm phân nhánh hóa trị hai, dendrime có thể là: Lõi[[đơn vị cấu trúc][đơn vị cấu trúc]₂]_b, dendrime ba thế hệ có ba lớp của đơn vị cấu trúc trong

mỗi dendron gắn vào lõi, ví dụ như Lõi-[[đơn vị cấu trúc][đơn vị cấu trúc]2[đơn vị cấu trúc]4]b, dendrime năm thế hệ có năm lớp của đơn vị cấu trúc trong mỗi dendron gắn vào lõi, ví dụ như, Lõi-[[đơn vị cấu trúc][đơn vị cấu trúc]2[đơn vị cấu trúc]4[đơn vị cấu trúc]8[đơn vị cấu trúc]16]b, dendrime 6 thế hệ có sáu lớp của đơn vị cấu trúc gắn vào lõi, ví dụ như, Lõi-[[đơn vị cấu trúc][đơn vị cấu trúc]2[đơn vị cấu trúc]4[đơn vị cấu trúc]8[đơn vị cấu trúc]16[đơn vị cấu trúc]32]b, và dạng tương tự. Thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc (thế hệ ngoài cùng) tạo ra sự chức hóa bề mặt của dendrime và số lượng của nhóm chức bề mặt sẵn sàng để liên kết nhóm cải biến được động học (PM) và/hoặc cầu nối và tác nhân hoạt tính (L-AA).

Thuật ngữ "nhóm chức bề mặt" dùng để chỉ nhóm chức không phản ứng mà được tìm thấy trong thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc. Theo một số phương án, số lượng của nhóm chức bề mặt bằng $(2^x)b$, trong đó x là số lượng của thế hệ trong dendrime và b là số lượng của dendron. Theo một số phương án, các nhóm chức bề mặt là nhóm chức amino bậc một.

Tổng số lượng của đơn vị cấu trúc trong dendrime với đơn vị cấu trúc có 3 nhóm chức (ví dụ, một điểm phân nhánh) bằng $(2^x-1)b$, trong đó x bằng số lượng thế hệ và b bằng số lượng của dendron. Ví dụ như, trong dendrime có lõi với hai dendron gắn vào ($b = 2$), nếu mỗi đơn vị cấu trúc có một điểm phân nhánh và có 5 thế hệ, sẽ có 62 đơn vị cấu trúc và thế hệ ngoài cùng sẽ có 16 đơn vị cấu trúc với 64 nhóm chức bề mặt. Theo một số phương án, các nhóm chức bề mặt là gốc amino, ví dụ như, amin bậc một hoặc bậc hai. Theo một số phương án, dendrime là dendrime thế hệ thứ năm có Lõi hóa trị hai, 62 đơn vị cấu trúc và 64 nhóm chức amino bậc một.

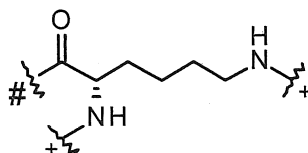
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) có cấu trúc:



trong đó # dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của Lõi hoặc gốc amino của đơn vị cấu trúc, và + dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl

của đơn vị cấu trúc, hoặc sự gắn cộng hóa trị vào nhóm cải biến được động học, cầu nối gắn vào tác nhân hoạt tính hoặc hydro. Theo một số phương án, dendrime có 62 đơn vị cấu trúc với 64 nhóm chức amino bậc một.

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) có cấu trúc:



trong đó # dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của Lõi hoặc gốc amino của đơn vị cấu trúc, và + dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của đơn vị cấu trúc, hoặc sự gắn cộng hóa trị vào nhóm cải biến được động học, cầu nối gắn vào tác nhân hoạt tính hoặc hydro.

Thuật ngữ "nhóm cải biến được động học" hoặc "PM" bao gồm các gốc mà có thể cải biến hoặc điều biến biên dạng được động học của dendrime hoặc tác nhân hoạt tính nó đang phân phối. Theo một số phương án, PM có thể điều biến sự phân bố, sự chuyển hóa và/hoặc sự tiết của dendrime hoặc tác nhân hoạt tính. Theo một số phương án, PM có thể ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng của tác nhân hoạt tính, bằng cách làm chậm hoặc làm tăng tốc độ mà tác nhân hoạt tính được giải phóng từ dendrime bằng con đường hòa hó (ví dụ, thủy phân) hoặc con đường phân hủy bằng enzym. Theo một số phương án, PM có thể làm thay đổi biên dạng độ hòa tan của dendrime, làm tăng hoặc làm giảm độ hòa tan trong chất mang được dụng. Theo một số phương án, PM có thể hỗ trợ dendrime trong việc phân phối tác nhân hoạt tính đến các mô đặc hiệu (ví dụ, khối u).

Theo một số phương án, trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V), PM là polyetylen glycol (PEG). Theo một số phương án, polyetylen glycol (PEG) có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 220 đến khoảng 5500 Da. Theo một số phương án, PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 500 đến khoảng 5000 Da. Theo một số phương án, PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 1000 đến 2500 Da. Theo một số phương án, PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 1500 đến khoảng 2400 Da. Theo một số phương án, PEG

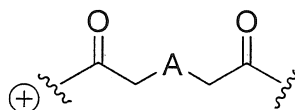
có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 900 đến khoảng 1200 Da. Theo một số phương án PEG có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 1800 đến khoảng 2400 Da. Theo một số phương án, PEG có khối lượng phân tử trung bình bằng khoảng 2150. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu rằng thuật ngữ "PEG₉₀₀₋₁₂₀₀" bao gồm PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 900 đến khoảng 1200 Da và thuật ngữ "PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀" bao gồm PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 1800 đến khoảng 2400 Da.

Theo một số phương án, PEG có chỉ số đa phân tán (PDI) nằm trong khoảng từ khoảng 1,00 đến khoảng 2,00, nằm trong khoảng từ khoảng 1,00 và 1,50, ví dụ như nằm trong khoảng từ khoảng 1,00 đến khoảng 1,25, nằm trong khoảng từ khoảng 1,00 đến khoảng 1,10 hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 1,00 đến khoảng 1,10. Theo một số phương án, PDI của PEG bằng khoảng 1,05. Thuật ngữ "chỉ số đa phân tán" dùng để chỉ số đo của sự phân bố của khối lượng phân tử trong mẫu polyme nhất định. PDI bằng khối lượng phân tử trung bình theo khối lượng (M_w) chia cho khối lượng phân tử trung bình theo số lượng (M_n) và dùng để chỉ sự phân bố của các khối lượng phân tử cụ thể trong mẫu polyme. PDI có giá trị bằng hoặc lớn hơn 1, nhưng khi polyme đạt đến chiều dài chuỗi đồng đều và khối lượng phân tử trung bình, PDI sẽ gần với 1 hơn.

Theo một số phương án, dendrime có ít hơn $(2^x)b$ nhóm PEG, trong đó x là số lượng của thế hệ của dendrime và b là số lượng của dendron. Theo một số phương án, tất cả các nhóm chức bề mặt được liên kết cộng hóa trị vào nhóm PEG. Theo một số phương án, khi x bằng 5, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 60 nhóm PEG. Theo một số phương án, dendrime có không nhiều hơn 2^x nhóm PEG. Theo một số phương án, dendrime có 2^x nhóm PEG. Ví dụ như, khi đơn vị cấu trúc của dendrime có một điểm phân nhánh hóa trị hai, dendrime thế hệ thứ hai sẽ có không nhiều hơn 4 nhóm PEG, dendrime thế hệ thứ ba sẽ có không nhiều hơn 8 nhóm PEG, dendrime thế hệ thứ tư sẽ có không nhiều hơn 16 nhóm PEG, dendrime thế hệ thứ năm sẽ có không nhiều hơn 32 nhóm PEG. Theo một số phương án, dendrime có ít hơn 2^x nhóm PEG. Theo một số phương án, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 64 nhóm PEG. Theo một số phương án,

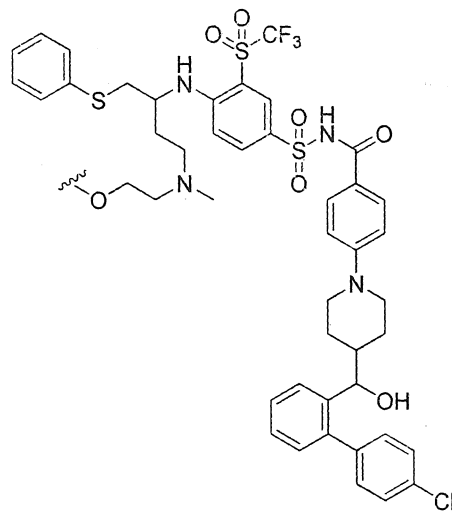
đendríme có từ khoảng 25 đến khoảng 40 nhóm PEG. Theo một số phương án, đendríme có không nhiều hơn 32 nhóm PEG. Theo một số phương án, đendríme có từ khoảng 25 đến khoảng 32 nhóm PEG. Theo một số phương án, đendríme có khoảng 28 và khoảng 32 nhóm PEG. Theo một số phương án, đendríme có 29 nhóm PEG, 30 nhóm PEG 31 nhóm PEG hoặc 32 nhóm PEG.

Đendríme được bộc lộ có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) bao gồm cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính (L-AA), trong đó cầu nối (L) được liên kết cộng hóa trị vào các nhóm chức bề mặt trên thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc trên một đầu của cầu nối và vào tác nhân hoạt tính (AA) trên đầu kia của cầu nối. Theo một số phương án, cầu nối trong đendríme bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) có cấu trúc:

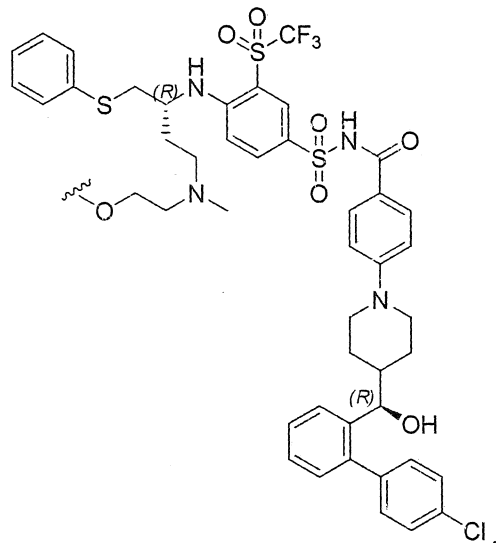


trong đó $\oplus$ được liên kết cộng hóa trị vào nhóm chức amino trên thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc, $\sim$ là điểm gắn cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính (AA), và A là $-N(CH_3)$, $-O-$, $-S-$ hoặc $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-O-$. Theo một số phương án, A là $-S-$. Theo một số phương án, A là $-N(CH_3)$.

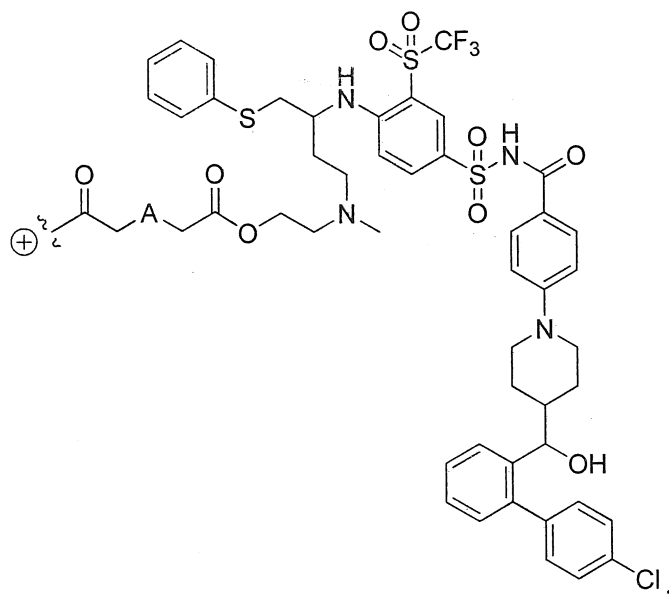
Theo một số phương án, AA là chất ức chế Bcl. Theo một số phương án, AA là chất ức chế Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL. Theo một số phương án, AA là chất ức chế Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL được bộc lộ trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 9,018,381. Theo một số phương án, AA trong đendríme bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), có cấu trúc:



trong đó $\sim$ là điểm gắn cộng hóa trị vào cầu nối. Theo một số phương án, AA trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) có cấu trúc:

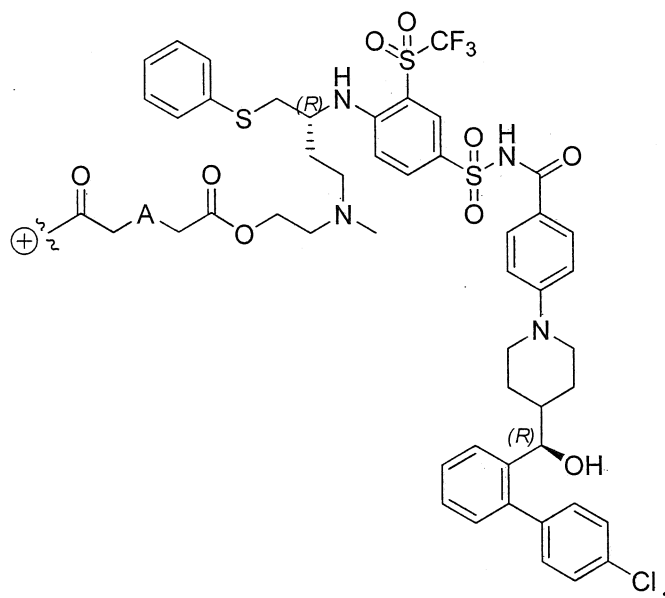


Theo một số phương án, cấu trúc của L-AA trong dendrime bất kỳ trong số (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) là:



trong đó $\oplus$ được liên kết cộng hóa trị vào nhóm chức amino trên thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc, và A là $-N(CH_3)$, $-O-$, $-S-$ hoặc $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-O-$. Theo một số phương án, A là $-S-$. Theo một số phương án, A là $-N(CH_3)$.

Theo một số phương án, cấu trúc của L-AA trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) là:



trong đó $\oplus$ được liên kết cộng hóa trị vào nhóm chức amino trên thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc, và A là $-N(CH_3)$, $-O-$, $-S-$ hoặc $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-CH_2-$. Theo một số phương án, A là $-O-$. Theo một số phương án, A là $-S-$. Theo một số phương án, A là $-N(CH_3)$.

Theo một số phương án, dendrime có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có ít hơn $(2^x)b$ nhóm L-AA, trong đó x là số lượng của thế hệ của dendrime và b là số lượng của dendron. Theo một số phương án, tất cả các nhóm chức bề mặt được liên kết cộng hóa trị vào nhóm L-AA. Theo một số phương án, khi x bằng 5, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 64 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có không nhiều hơn 2^x nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có 2^x nhóm L-AA. Ví dụ như, khi đơn vị cấu trúc của dendrime có một điểm phân nhánh hai chức, dendrime thế hệ thứ hai sẽ có không nhiều hơn 4 nhóm L-AA, dendrime thế hệ thứ ba sẽ có không nhiều hơn 8 nhóm L-AA, dendrime thế hệ thứ tư sẽ có không nhiều hơn 16 nhóm L-AA, dendrime thế hệ thứ năm sẽ có không nhiều hơn 32 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có ít hơn 2^x nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 64 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 40 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có không nhiều hơn 32 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có từ khoảng 25 đến khoảng 32 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có từ khoảng 28 đến khoảng 32 nhóm L-AA. Theo một số phương án, dendrime có 29 nhóm L-AA, 30 nhóm L-AA, 31 nhóm L-AA hoặc 32 nhóm L-AA.

Theo một số phương án, trong dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V), tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG có thể bằng không nhiều hơn 64. Theo một số phương án, tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG có thể ít hơn 64, với điều kiện là dendrime có ít nhất là một nhóm L-AA. Theo một số phương án, tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG có thể nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 64. Trong trường hợp mà tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG nhỏ hơn 64, các đơn vị chức năng bề mặt không phản ứng của thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc vẫn là các nhóm amino bậc một, với điều kiện là dendrime có ít nhất là một nhóm L-AA. Ví dụ như, số lượng của các nhóm amino bậc một trên thế hệ cuối cùng của đơn vị cấu trúc bằng 64 nhỏ hơn tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG (ví dụ, $64 - (L-AA + PEG)$), với điều kiện là dendrime có ít nhất là một nhóm L-AA. Ví dụ như, nếu tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG bằng 50, thì 14 nhóm chức bề mặt vẫn là gốc amino bậc một, nếu tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG bằng 51, 13

nhóm chức bề mặt vẫn là gốc amino bậc một, nếu tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG bằng 52, thì 12 nhóm chức bề mặt vẫn là gốc amino bậc một, nếu tổng của nhóm L-AA và nhóm PEG bằng 53, thì 11 nhóm chức bề mặt vẫn là gốc amino bậc một, v.v. Theo một số phương án, số lượng của gốc amino bậc một trên dendrime nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 14. Theo một số phương án, nếu tổng của số lượng của nhóm PEG và số lượng của nhóm L-AA nhỏ hơn $(2^x)b$, trong đó x là số lượng của thế hệ của dendrime và b là số lượng của dendron, thì các nhóm chức bề mặt còn lại bằng 64 nhỏ hơn tổng của nhóm PEG và nhóm L-AA, với điều kiện là dendrime có ít nhất là một nhóm L-AA.

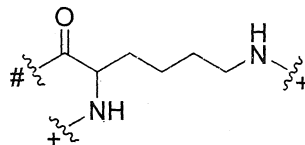
Theo một số phương án, nếu W là $(PM)_c$ hoặc $(H)_e$; Z là $(L-AA)_d$ hoặc $(H)_e$; với điều kiện là $(c+d) \leq (2^x)b$ và với điều kiện là $d \geq 1$; trong đó x là số lượng của thế hệ và b là số lượng của dendron; và với điều kiện là nếu $(c+d) < (2^x)b$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là $(H)_e$, trong đó e bằng $[2^{(x+1)}] - (c+d)$. Ví dụ như, khi b bằng 2 và x bằng 5, thì $(c+d) \leq 64$. Theo một số phương án, $(c+d) = 64$; tức là, tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$ bằng 64. Theo một số phương án, khi b bằng 2 và x bằng 5, thì $(c+d) < 64$; tức là tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$ nhỏ hơn 64, với điều kiện là $d \geq 1$. Theo một số phương án, $(c+d)$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 50 đến 64. Theo một số phương án, $(c+d)$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 58 đến 64.

Theo một số phương án, $(c+d) = (2^x)b$ trong trường hợp đó không có $(H)_e$ và e bằng 0. Ví dụ như, nếu b bằng 2 và x bằng 5, và tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$ bằng 64, thì không có nhóm chức bề mặt không được thế trên thế hệ thứ năm của đơn vị cấu trúc trong dendrime, và do đó e bằng 0. Tuy nhiên, $(c+d) < (2^x)b$, thì $(H)_e$ bằng $(2^x)b - (c+d)$. Ví dụ như, nếu b bằng 2, x bằng 5 và tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$ nhỏ hơn 64, thì số lượng của nhóm chức bề mặt không được thế trên thế hệ thứ năm của khối cấu trúc bằng 64 nhỏ hơn tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$. Trong trường hợp này, e bằng 64 nhỏ hơn tổng của $(PM)_c$ và $(L-AA)_d$. Theo một số phương án, khi tổng của $(c+d)$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 50 đến 64, e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 14. Theo một số phương án, khi $(c+d)$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 58 đến 64, e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6. Theo một số phương án, $(c+d)$ bằng 58 và e bằng 6. Theo một số phương án,

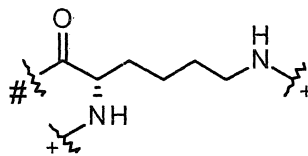
(c+d) bằng 59 và e bằng 5. Theo một số phương án, (c+d) bằng 60 và e bằng 4. Theo một số phương án, (c+d) bằng 61 và e bằng 3. Theo một số phương án, (c+d) bằng 62 và e bằng 2. Theo một số phương án, (c+d) bằng 63 và e bằng 1. Theo một số phương án, (c+d) bằng 60 và e bằng 0.

Theo một số phương án, dendrime bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến khoảng 120 kDa. Theo một số phương án, dendrime có khối lượng phân tử bằng khoảng 100 và 115 kDa. Theo một số phương án, dendrime có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 110 kDa. Theo một số phương án, dendrime có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 105 kDa. Theo một số phương án, khối lượng phân tử của dendrime bằng khoảng 100 kDa, khoảng 101 kDa, khoảng 102 kDa, khoảng 103 kDa, khoảng 104 kDa, khoảng 105 kDa, khoảng 106 kDa, khoảng 107 kDa, khoảng 108 kDa, khoảng 109 kDa hoặc khoảng 110 kDa.

Theo một số phương án, khi BU là

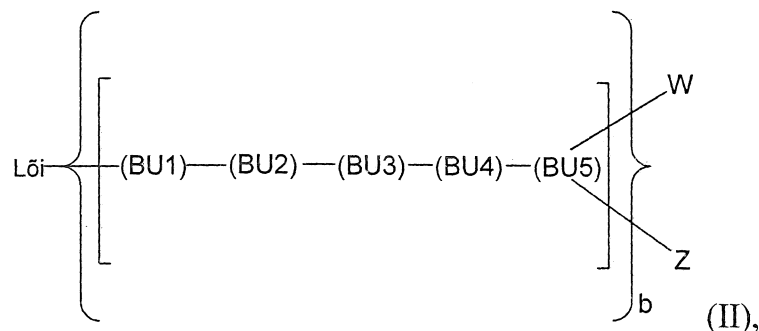


hoặc



PEG được liên kết cộng hóa trị vào chức amino ở vị trí ϵ của BU và L-AA được liên kết cộng hóa trị vào chức amino ở vị trí α của BU.

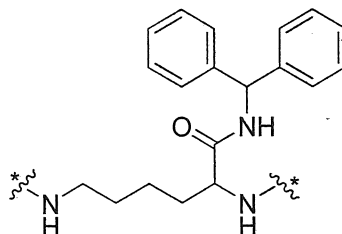
Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

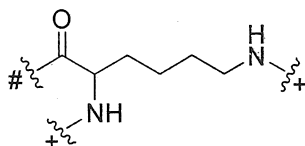
b bằng 2;

Lỗi là



* dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của (BU1);

BU là đơn vị cấu trúc và số lượng của BU bằng 62; trong đó BU có cấu trúc sau đây:



dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của Lỗi hoặc gốc amino của BU, và + dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của BU hoặc sự gắn cộng hóa trị vào W hoặc Z;

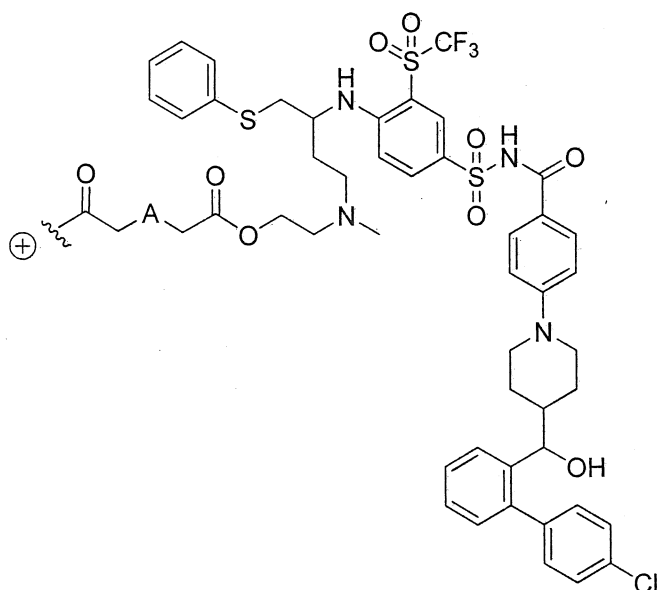
W độc lập là (PM)_c hoặc (H)_e;

Z độc lập là (L-AA)_d hoặc (H)_e;

PM là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ hoặc PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó

L-AA có công thức:



trong đó

A là -N(CH₃), -O-, -S- hoặc -CH₂-;

⊕ dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của BU5;

với điều kiện là $(c+d) \leq 64$ và $d \geq 1$; và

với điều kiện là nếu $(c+d) < 64$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là (H)_e, trong đó e bằng 64-(c+d).

Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), (PM)_c là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ và A là -O-. Theo một số phương án, (PM)_c là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là -O-. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), (PM)_c là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là -N(CH₃). Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), (PM)_c là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là -S-. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), (PM)_c là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là -CH₂-.

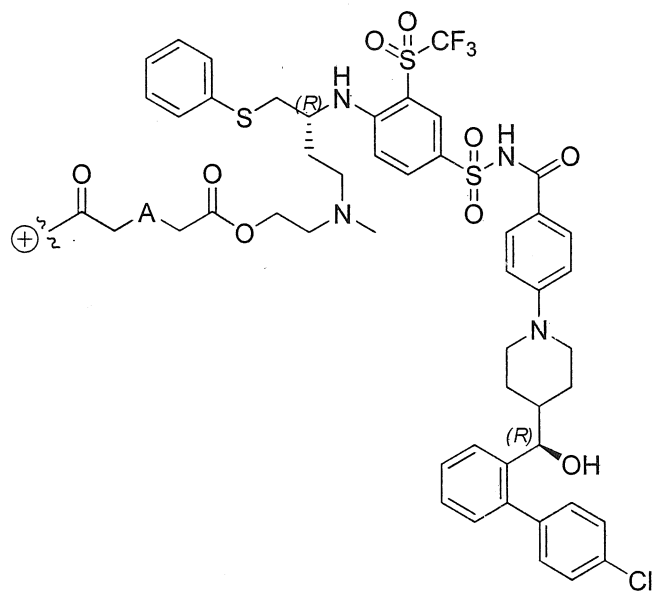
Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c bằng 29. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c bằng 30. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c bằng 31. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), c bằng 32.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d bằng 29. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d bằng 30. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d bằng 31. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), d bằng 32.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 14. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 0. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 1. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 2. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 3. Theo

một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 4. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 5. Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), e bằng 6.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (II), L-AA là:

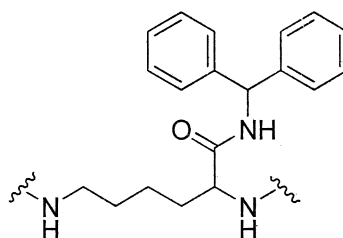


Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (III):

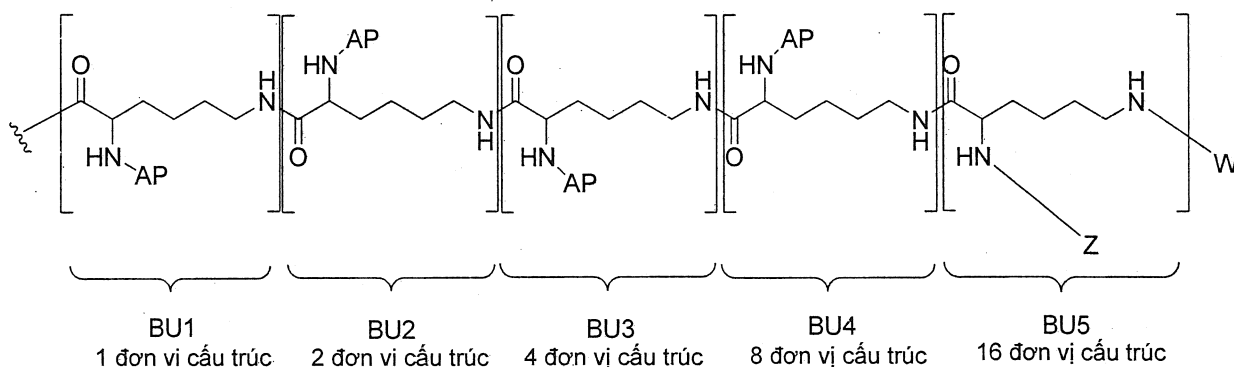
D-Lõi-D (III)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

Lõi là



D là



AP là điểm gắn vào đơn vị cấu trúc khác;

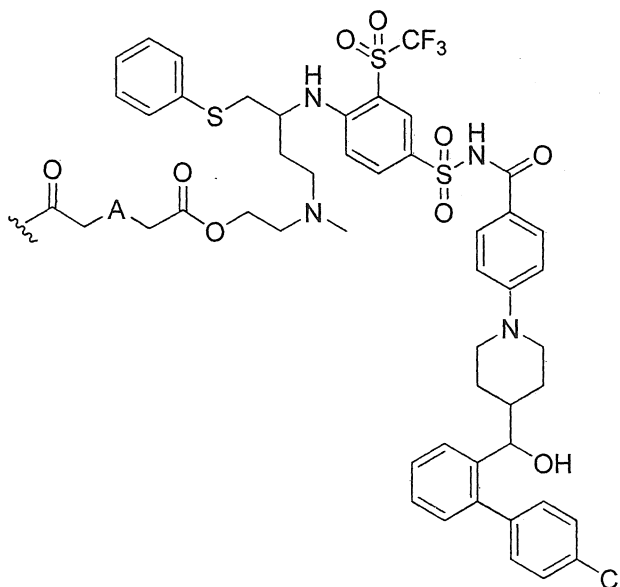
W độc lập là $(PM)_c$ hoặc $(H)_e$;

Z độc lập là $(L-AA)_d$ hoặc $(H)_e$;

PM là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ hoặc PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó

L-AA có công thức:



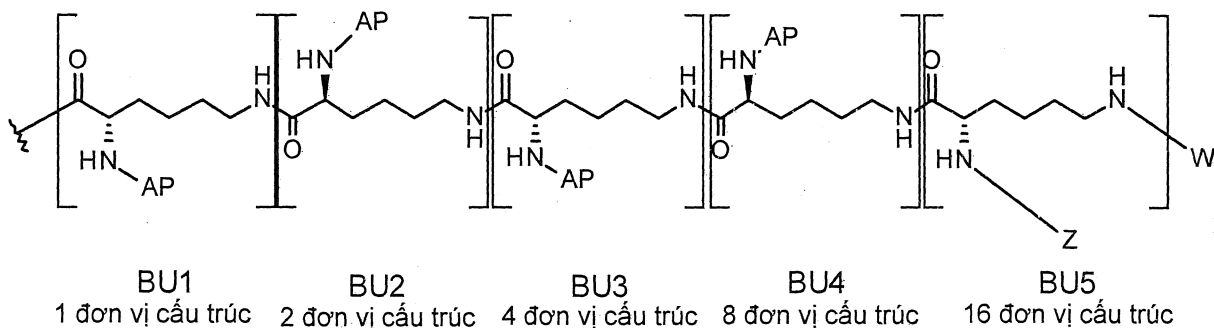
trong đó

A là $-N(CH_3)$, $-O-$, $-S-$ hoặc $-CH_2-$;

với điều kiện là nếu $(c+d) < 64$, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là $(H)_e$,

trong đó e bằng $64-(c+d)$; và $d \geq 1$.

Theo một số phương án, D là



Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), $(PM)_c$ là PEG₉₀₀₋₁₂₀₀ và A là $-O-$. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), $(PM)_c$ là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là $-O-$. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), $(PM)_c$ là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và A là $-N(CH_3)$. Theo một số phương án của dendrime có

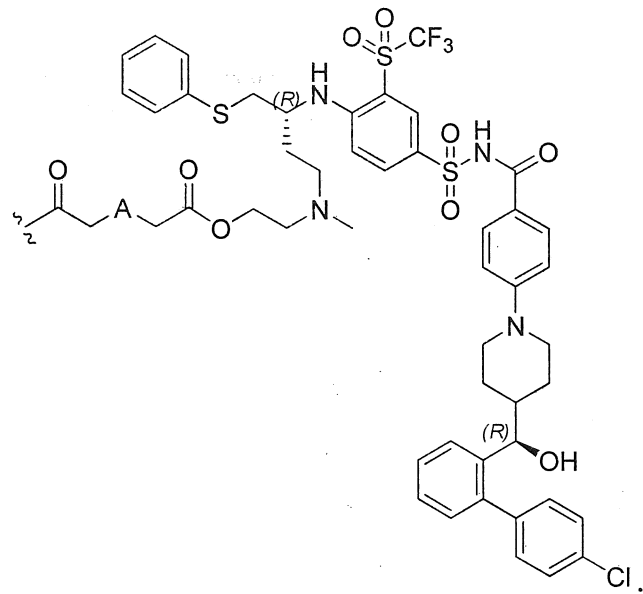
công thức (III), $(PM)_c$ là $PEG_{1800-2400}$ và A là -S-. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), $(PM)_c$ là $PEG_{1800-2400}$ và A là $-CH_2-$.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c bằng 29. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c bằng 30. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c bằng 31. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), c bằng 32.

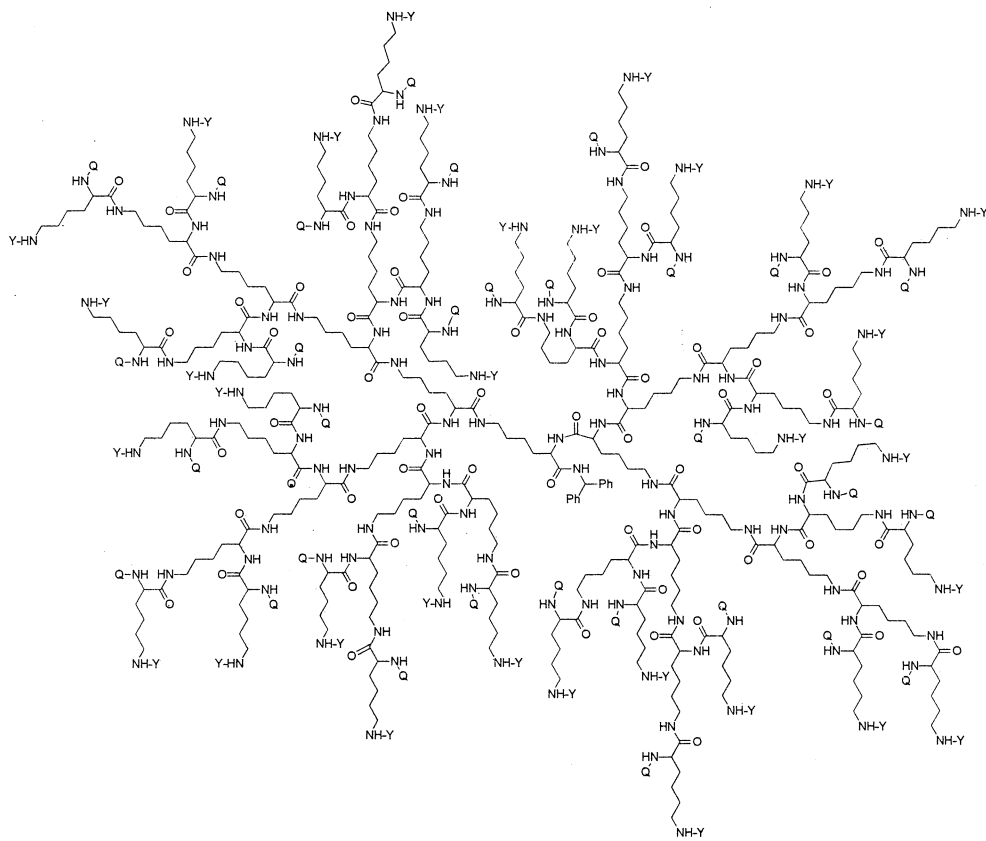
Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d bằng 29. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d bằng 30. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d bằng 31. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), d bằng 32.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 14. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 0. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 1. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 2. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 3. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 4. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 5. Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), e bằng 6.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (III), L-AA của dendrime có công thức (III) là:

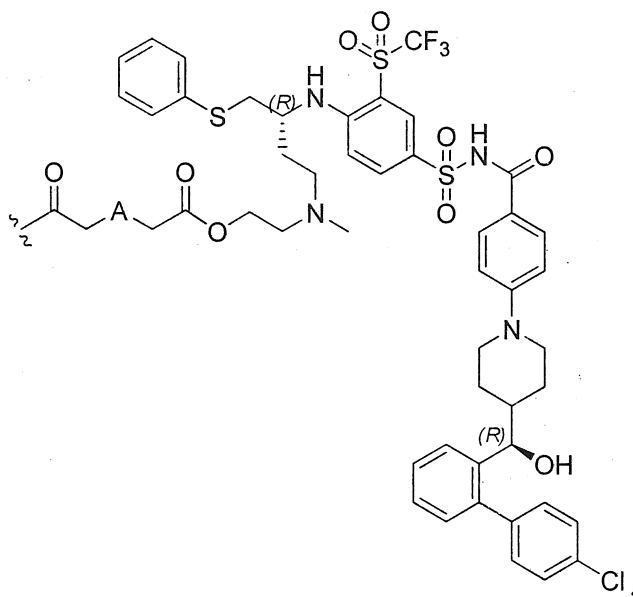


Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (IV):



(IV),

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ hoặc H; Q là H hoặc L-AA, trong đó L-AA có cấu trúc:



A là -S- hoặc -N(CH₃), với điều kiện là nếu tổng của PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và L-AA nhỏ hơn 64, các gốc Q và Y còn lại là H, và với điều kiện là ít nhất là một Q là L-AA.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (IV), A là -N(CH₃). Theo một số phương án, của dendrime có công thức (IV), A là -S-.

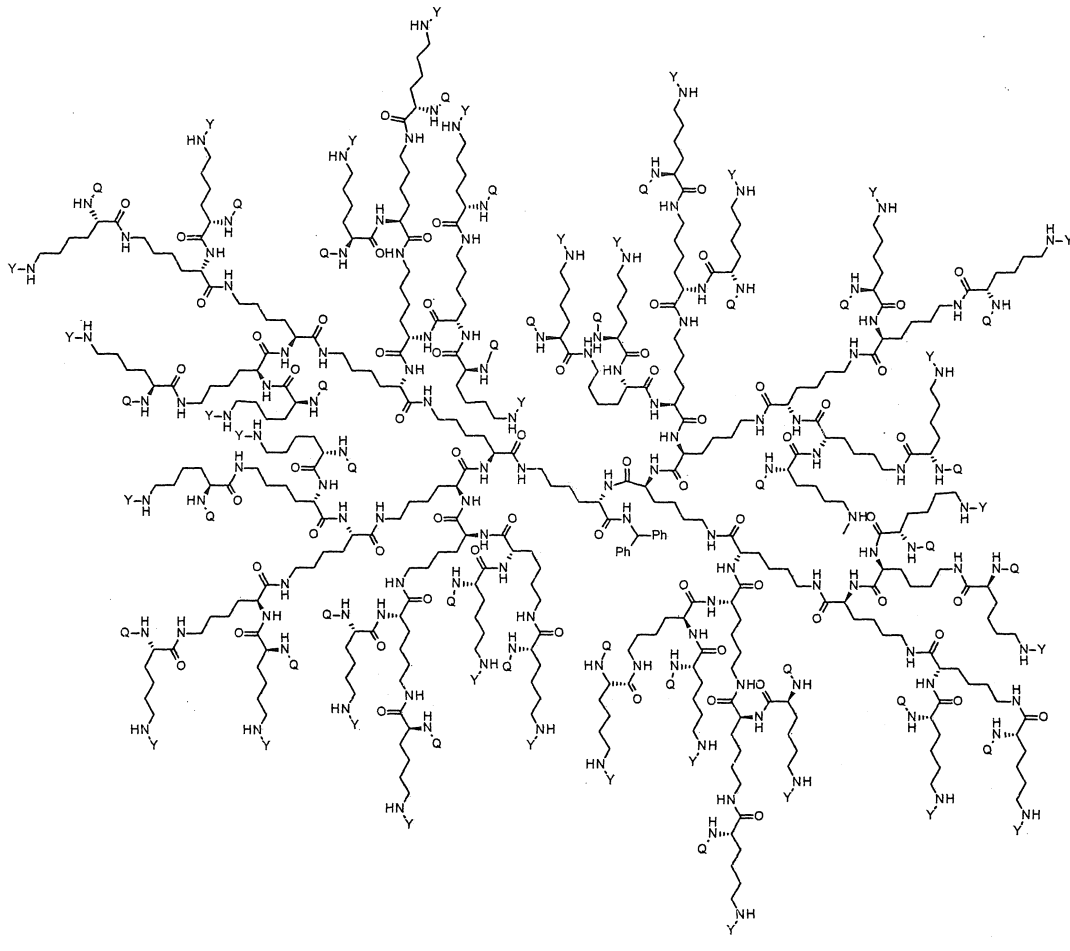
Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 25 đến 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 29 đến 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 29 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 30 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 31 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀.

Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 25 đến 32 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 29 đến 32 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 29 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 30 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 31 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 32 L-AA.

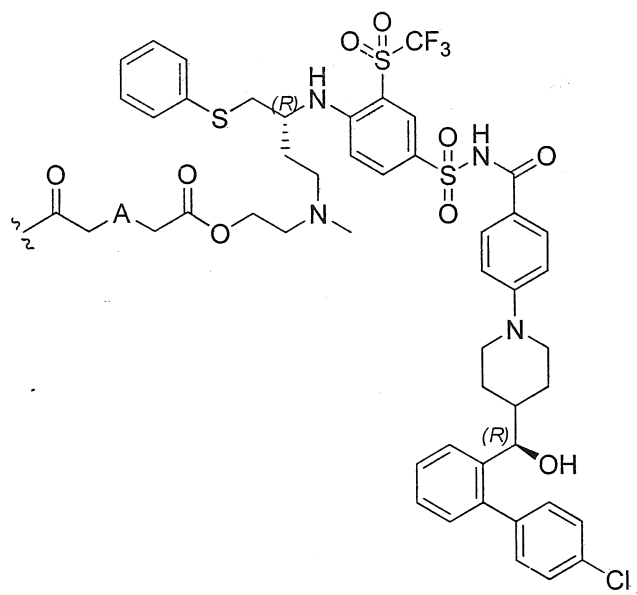
Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 0 đến 14 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có từ 0 đến 6 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (IV) có 1 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án,

đendríme có công thức (IV) có 2 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, đendríme có công thức (IV) có 3 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, đendríme có công thức (IV) có 4 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, đendríme có công thức (IV) có 5 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, đendríme có công thức (IV) có 6 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ đendríme có công thức (V):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ hoặc H; Q là H hoặc L-AA, trong đó L-AA có cấu trúc:



A là -S- hoặc -N(CH₃), với điều kiện là nếu tổng của PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ và L-AA nhỏ hơn 64, các gốc Q và Y còn lại là H, và với điều kiện là ít nhất là một Q là L-AA.

Theo một số phương án của dendrime có công thức (V), A là -N(CH₃). Theo một số phương án, của dendrime có công thức (V), A là -S-.

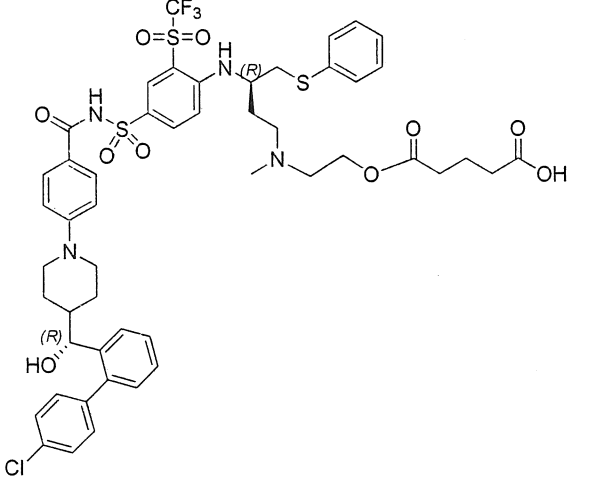
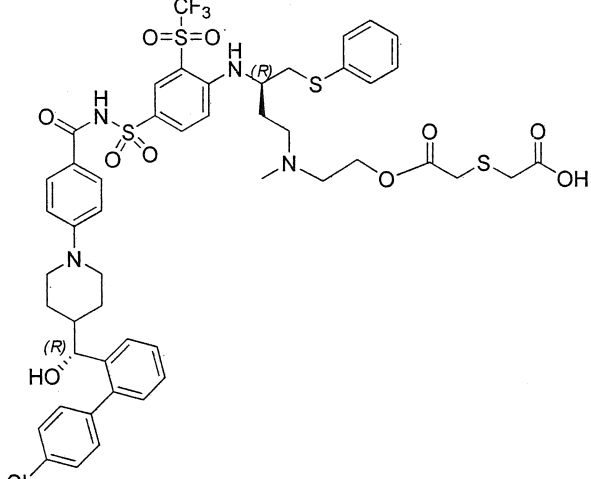
Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 25 đến 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 29 đến 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 29 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 30 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 31 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀.

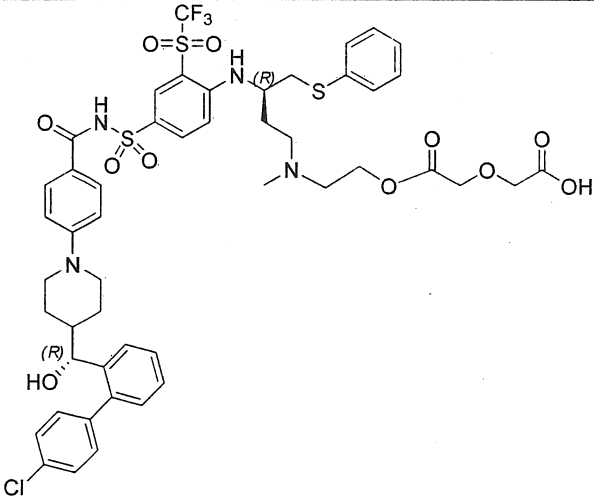
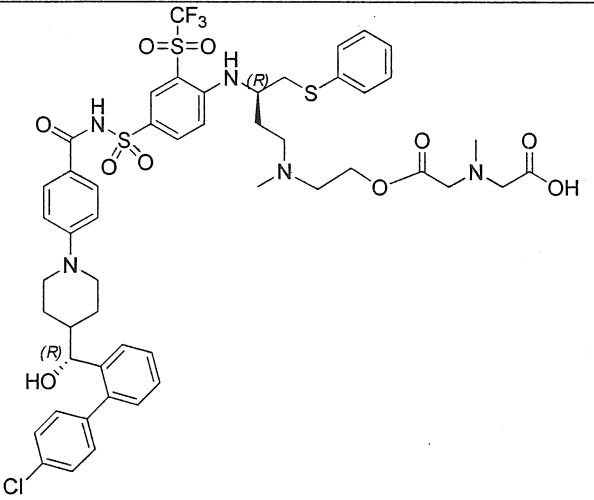
Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 25 đến 32 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 29 đến 32 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 29 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 30 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 31 L-AA. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 32 L-AA.

Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 0 đến 14 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có từ 0 đến 6 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 1 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime

có công thức (V) có 2 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 3 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 4 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 5 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y. Theo một số phương án, dendrime có công thức (V) có 6 hydro ở các vị trí Q và/hoặc Y.

Theo một số phương án, sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có cấu trúc:

 Glu-Hợp chất A	axit 5-(2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clobiphenyl-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-(triflometylsulfonyl)phenylamino)-4-(phenylthio)butyl)(methylamino)ethoxy)-5-oxopentanoic
 TDA-Hợp chất A	axit 2-(2-(2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clobiphenyl-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-(triflometylsulfonyl)phenylamino)-4-(phenylthio)butyl)(methylamino)ethoxy)-2-oxoethylthio)axetic

 DGA-Hợp chất A	axit 2-(2-(2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)- (4'-clobiphenyl-2- yl)(hydroxymethyl)piperidin-1- yl)benzoyl)sulfamoyl)-2- (trifluoromethylsulfonyl)phenylamino)-4- (phenylthio)butyl)(methylamino)etoxy)- 2-oxoethoxy)acetic
 MIDA-Hợp chất A	axit 2-((2-(2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)- (4'-clobiphenyl-2- yl)(hydroxymethyl)piperidin-1- yl)benzoyl)sulfamoyl)-2- (trifluoromethylsulfonyl)phenylamino)-4- (phenylthio)butyl)(methylamino)etoxy)- 2-oxoethyl)(methylamino)acetic

Thuật ngữ "muối được dụng" bao gồm muối cộng axit hoặc bazơ mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V), và, thường không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc muối bazơ bởi sự có mặt của nhóm bazơ và/hoặc nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối axetat, muối aspartat, muối benzoat, muối besylat, muối bromua/hydrobromua, muối bicarbonat/carbonat, muối bisulfat/sulfat, muối camphorsulfonat, muối clorua/hydroclorua, muối clortheophyllonat, muối xitrat, muối etandisulfonat, muối fumarat, muối gluxepat, muối gluconat, muối

glucuronat, muối hippurat, muối hydroiodua/iodua, muối isethionat, muối lactat, muối lactobionat, muối laurylsulfat, muối malat, muối maleat, muối malonat, muối mandelat, muối mesylat, muối metylsulfat, muối naphthoat, muối napsylat, muối nicotinat, muối nitrat, muối octadecanoat, muối oleat, muối oxalat, muối palmitat, muối palmoat, muối photphat/hydro photphat/dihydro photphat, muối polygalacturonat, muối propionat, muối stearat, muối succinat, muối subsalicylat, muối sulfat/hydrogensulfat, muối tartrat, muối tosylat và muối trifloaxetat. Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluen sulfonic, axit trifloaxetic, axit salixylic, và các axit tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, amoniac và muối của amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie. Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamín, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối được dụng của đendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có thể được tổng hợp từ gốc axit hoặc bazơ, bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với tỷ lượng bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , hoặc K^+ hydroxit, carbonat, bicarbonat hoặc dạng tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với tỷ lượng

axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai dung môi này. Thông thường, việc sử dụng môi trường không trong nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là điều mong muốn, khi có thể thực hiện được. Danh mục của các muối thích hợp khác có thể được tìm thấy, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể thể hiện dạng không được gắn nhãn cũng như là dạng được gắn nhãn đồng vị đối với dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V). Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử cùng nguyên tố nhưng khác số khối. Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) và muối của chúng bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo và clo, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S và ^{125}I . Dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có thể bao gồm các hợp chất được gắn nhãn đồng vị khác nhau mà các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S và ^{36}Cl có mặt trong đó. Dendrime được gắn nhãn đồng vị có công thức (I), (II), (III) và (IV) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong các Ví dụ kèm theo sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có thể có các dạng đồng phân khác nhau. Thuật ngữ "chất đồng phân quang học" hoặc "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ cấu hình đồng phân lập thể bất kì trong nhiều cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với dendrime được nêu ra có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V). Cụ thể là, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có tính bất đối xứng và như vậy có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất

đồng phân đối ảnh với độ dôi đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng e.e. 0% đến e.e. >98%. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa học lập thể ở mỗi tâm bất đối xứng có thể được xác định bởi *R* hoặc *S*. Ký hiệu này cũng có thể được sử dụng đối với hỗn hợp mà được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất được phân giải mà cấu hình tuyệt đối của nó chưa được biết đến có thể được ký hiệu là (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của đường D của natri. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có, bao gồm hỗn hợp triệt quang, các dạng tinh khiết quang học và hỗn hợp của các hợp chất trung gian. Các đồng phân (*R*) và (*S*) có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng tác chất ý tưởng không đối xứng, chất phản ứng không đối xứng hoặc chất xúc tác không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như HPLC không đối xứng.

Dược phẩm

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ dược phẩm có chứa dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Thuật ngữ "tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng" bao gồm hợp chất, nguyên liệu, hợp phần, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề và các biến chứng khác, được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Dược phẩm được bộc lộ có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ như, dưới dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, viên nang cứng hoặc mềm, huyền phù nước hoặc dầu, nhũ tương, bột hoặc hạt có thể phân tán, si rô hoặc cốm ngọt), để dùng tại chỗ (ví dụ như kem, thuốc mỡ, gel, hoặc dung dịch hoặc huyền phù nước hoặc dầu), để sử dụng bằng cách xông (ví dụ như bột tán mịn hoặc sol khí lỏng), để sử dụng bằng cách bơm khí (ví dụ như bột tán mịn) hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như dung dịch nước hoặc dầu tiệt trùng để dùng liều

lượng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc trong cơ hoặc dưới dạng thuốc đạn để dùng liều lượng qua trực tràng).

Dược phẩm được bộc lộ có thể thu được bằng các quy trình thông thường bằng cách sử dụng các tá dược thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực. Do đó, dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ như, một hoặc nhiều chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất bảo quản.

Tá dược được dụng thích hợp cho chế phẩm viên nén có thể bao gồm, ví dụ, chất pha loãng trợ chẳng hạn như lactoza, natri cacbonat, canxi photphat hoặc canxi cacbonat; chất tạo hạt và làm phân rã chẳng hạn như tinh bột ngô hoặc axit algenic; chất gắn chẳng hạn như tinh bột; chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc; chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat; và chất chống oxy hóa, chẳng hạn như axit ascorbic. Chế phẩm viên nén có thể không được phủ hoặc được phủ để cải biến sự phân rã của chúng và sự hấp thụ tiếp theo của thành phần hoạt tính trong đường dạ dày ruột, hoặc để cải thiện độ ổn định và/hoặc bề ngoài của chúng bằng cách sử dụng các chất và quy trình phủ thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi photphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc dầu, chẳng hạn như dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Huyền phù trong nước có thể chứa thành phần hoạt tính ở dạng bột mịn hoặc ở dạng hạt được nano hoặc micro hóa cùng với một hoặc nhiều chất tạo huyền phù, chẳng hạn như natri cacboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacan và gôm acacia; chất phân tán hoặc làm ẩm chẳng hạn như lexithin hoặc sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxetylen stearat), hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol,

hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat; chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic; chất tạo màu; chất tạo vị; và/hoặc chất làm ngọt chẳng hạn như sucroza, sacarin hoặc aspartam.

Huyền phù trong dầu có thể được tạo chế phẩm bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật chẳng hạn như dầu lạc arachis, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa hoặc trong dầu khoáng chẳng hạn như parafin lỏng. Huyền phù trong dầu cũng có thể chứa chất làm đặc chẳng hạn như sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Chất làm ngọt và chất tạo vị có thể được bổ sung để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng ngon miệng. Các hợp phần này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng cách bổ sung nước có thể chứa thành phần hoạt tính cùng với chất phân tán hoặc chất làm ẩm, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp được lấy ví dụ bằng các chất đã đề cập đến ở trên. Các tá dược khác nữa chẳng hạn như chất làm ngọt, chất tạo vị và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu hoặc dầu lạc arachis, hoặc dầu khoáng, chẳng hạn như ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các chất bất kỳ trong số đó. Chất nhũ tương hóa thích hợp có thể là, ví dụ, gồm có trong tự nhiên chẳng hạn như gồm acacia hoặc gồm tragacan, có trong tự nhiên photphatit chẳng hạn như đậu nành, lexithin, este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ sorbitan monooleat) và sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo vị và chất bảo quản.

Si rô và cốm ngọt có thể được tạo chế phẩm với chất làm ngọt chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, sorbitol, aspartam hoặc sucroza, và cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo vị và/hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng dung dịch tiêm được tiệt trùng trong một hoặc nhiều hệ chất đệm chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa không độc trong nước hoặc không trong nước, chất pha loãng, chất hòa tan, đồng dung môi, hoặc chất mang, chẳng hạn như etanol, Solutol HS15, PEG400, Tween 80, rượu benzyl, NN-dimetylaxetamit, propylenglycol, Cremophor, HP- β -CD, xyclodextrin SBE- β -1865. Chế phẩm tiêm được tiệt trùng cũng có thể là huyền phù trong nước hoặc trong dầu tiêm được tiệt trùng hoặc huyền phù trong chất pha loãng, chất mang hoặc đồng dung môi không trong nước, mà có thể được tạo chế phẩm theo quy trình đã biết bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất làm phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp.

Dược phẩm có thể là dung dịch để tiêm bolus/truyền iv, dendrime tiệt trùng để hoàn nguyên bằng hệ chất đệm, hoặc hệ được làm khô lạnh (dendrime một mình hoặc với tá dược) để hoàn nguyên bằng hệ chất đệm có hoặc không có tá dược khác. Nguyên liệu đã được làm khô lạnh bằng cách làm đông khô có thể được điều chế từ dung môi không trong nước (ví dụ, t-butanol hoặc axit axetic) hoặc dung môi trong nước. Dạng liều lượng cũng có thể là chất cô để pha loãng thêm để truyền sau.

Các hợp phần để dùng bằng cách xông có thể ở dạng sol khí nén thông thường được bố trí để phân tán thành phần hoạt tính dưới dạng sol khí chứa giọt rắn hoặc lỏng chia nhỏ. Chất đẩy sol khí thông thường chẳng hạn như hydrocacbon được flo hóa dễ bay hơi hoặc hydrocacbon có thể được sử dụng và thiết bị sol khí được bố trí theo cách thuận tiện để phân tán lượng đã được đo của thành phần hoạt tính.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược để tạo ra dạng liều lượng đơn lẻ sẽ cần thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và đường dùng cụ thể. Thông tin thêm về Đường Dùng và Chế Độ Liều Lượng người đọc hãy tham khảo Chương 25.3 của Tập 5 của tài liệu

Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) có thể được dùng một, hai, ba lần một ngày hoặc nhiều lần trong thời gian 24 giờ khi cần về mặt y tế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng xác định lượng của mỗi liều lượng cụ thể tùy theo đối tượng. Theo một số phương án, đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) được dùng trong một dạng liều lượng. Theo một số phương án, đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) và (V) được dùng trong nhiều dạng liều lượng.

Phương Pháp Sử Dụng

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần chúng, có chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ việc sử dụng đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ dược phẩm có chứa đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh máu ác tính (ví dụ, u lympho, bệnh bạch cầu) và bệnh ác tính rắn. Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm, ví dụ như, bệnh bạch cầu tế bào T, u lympho tế bào T, u lympho nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL), u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL), bệnh bạch cầu tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu cấp dòng mono (AML), đa u tủy xương, u lympho tế bào lớp vỏ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho Burkitt, u lympho Không-Hodgkin, u lympho thể nang và khối u rắn, ví

dụ như, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC, ví dụ, NSCLC đột biến EGF, NSCLC đột biến KRAS), ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), bệnh ung thư vú, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u melanin (ví dụ, u melanin đột biến BRAF, u melanin đột biến KRAS), bệnh ung thư tuyến tụy, ung thư tử cung, nội mạc tử cung và ruột già (ví dụ, bệnh ung thư ruột già đột biến KRAS, bệnh ung thư ruột già đột biến BRAF).

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần chúng có chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng kết hợp với lượng hữu hiệu của tác nhân chống ung thư thứ hai, hoặc muối được dùng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng kết hợp với lượng hữu hiệu của tác nhân chống ung thư thứ hai, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ việc sử dụng dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của tác nhân chống ung thư, hoặc muối được dùng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ dược phẩm có chứa dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của tác nhân chống ung thư thứ hai, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Thuật ngữ "kết hợp với" bao gồm việc dùng dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng, và tác nhân chống ung thư, hoặc muối được dùng của chúng, tuần tự, riêng rẽ hoặc đồng thời. Theo một số khía cạnh, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng, và tác nhân chống ung thư thứ hai, hoặc muối được dùng của chúng, có thể được dùng trong cùng chế phẩm, ví dụ như, trong chế phẩm có liều lượng cố định. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dùng của chúng, và tác nhân chống ung thư thứ hai,

hoặc muối được dùng của chúng, có thể được dùng trong các chế phẩm riêng rẽ, và được dùng về cơ bản là cùng lúc, tuần tự hoặc riêng rẽ.

Thuật ngữ "tác nhân chống ung thư" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phóng xạ, chất alkyl hóa, chất ức chế hình thành mạch, kháng thể, thể liên hợp thuốc kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất kháng virus, chất ức chế aurora kinaza, chất hoạt hóa sự chết tế bào khác (ví dụ, chất ức chế khác của Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1 hoặc Mcl), chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết (ví dụ, chất chủ vận FAS hoặc TRAIL), chất ức chế Bcr-Abl kinaza, chất ức chế BET (bromodomain), kháng thể BiTE (Chất Ăn Khớp Tế Bào T Đặc Hiệu Kép - Bi-Specific T cell Engager), chất cải biến đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế cyclooxygenaza-2, DVD (kháng thể miền biến đổi kép), chất ức chế thụ thể chất tương đồng gen gây ung thư virus gây bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế EGFR, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP), chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), liệu pháp hormon, chất miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế của protein gây chết tế bào theo chương trình (IAP), chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamycin (mTOR - mammalian target of rapamycin), chất ức chế AKT, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bởi chất gây nguyên phân (MEK - mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase), chất ức chế BRAF, protein liên kết đa hóa trị, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza, chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloid thực vật etinoid/deltaoit, axit ribonucleic ức chế nhỏ (siARN), hợp chất kháng CD20, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallixin, busulfan, cisplatin, carboplatin, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M),

xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, nitơ mustard N-oxit, nitrosoure, oxaliplatin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và dạng tương tự.

Chất ức chế hình thành mạch bao gồm thụ thể đặc hiệu màng trong, chất ức chế (Tie-2), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin-2 (IGFR-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-2 (MMP-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-9 (MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR), chất tương tự thrombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGFR), chất ức chế ALK và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, dexitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etylnyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid), enoxitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-flouraxin một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN® (melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, pemextred, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm ABT-199, AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa nhắm đích Bcl-2-)), IPI-194, IPI-565, ABT-737, ABT-263, GX-070 (obatoclax), AMG-176, S63645 và chất tương tự.

Hợp chất kháng-CD20 bao gồm rituximab và obinutuzumab.

Chất ức chế Btk bao gồm ibrutinib và acalabrutinib.

Chất ức chế bromodomain bao gồm I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 và chất tương tự.

Chất ức chế CDK bao gồm BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709, AZD4573 và chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm kháng thể EGFR, ABX-EGF, immunoliposom kháng-EGFR, vắc xin EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib), TAGRISSO (AZD9291, osimertinib), và chất tương tự.

Chất ức chế ALK bao gồm crizotinib, ceritinib, và chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vắc xin HER2), APC-8024 (vắc xin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng-HER/2neu, B7.her2IgG3, kháng thể đặc hiệu kép hai chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Thế liên hợp thuốc kháng thể bao gồm kháng-CD22-MC-MMAF, kháng-CD22-MC-MMAE, kháng-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC (ví dụ, MEDI3726), MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 chẳng hạn như AZD4877, ARRY-520; chất ức chế CENPE chẳng hạn như GSK923295A và chất tương tự.

Chất ức chế MEK bao gồm trametinib (GSK1120212), binimetinib (MEK162), selumetinib (AZD6244), cobimetinib (XL518), ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, và chất tương tự.

Chất ức chế BRAF bao gồm sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, GDC-0879, LGX818 và chất tương tự.

Hóa trị liệu platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colo.) và Chiron, (Emeryville, Calif.)), axitinib (AG-

13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), kháng thể đặc hiệu ErbB3, kháng thể đặc hiệu BSG2, kháng thể đặc hiệu DLL4 (ví dụ, MEDI0629) và kháng thể đặc hiệu C-met, và chất tương tự.

Chất ức chế WEE1 bao gồm AZD1775 và chất tương tự.

Chất kháng sinh kháng khối u bao gồm chất kháng sinh xen kẽ aclarubixin, actinomycin D, amrubixin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE® (bleomycin), daunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (doxorubixin của liposom), elsamitruxin, epirubixin, glarubixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomycin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubixin, rebeccamycin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin và chất tương tự.

Chất ức chế của cơ chế sửa chữa ADN chẳng hạn như CHK kinaza; chất ức chế protein kinaza phụ thuộc ADN; chất ức chế của poly (ADP-riboza) polymeraza (chất ức chế PARP) bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự; và chất ức chế Hsp90 chẳng hạn như tanespimycin và retaspimycin.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), KYPROLIS (carfilzomib), NINLARO (ixazomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Ví dụ về chất miễn dịch bao gồm interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, dạng kết hợp của chúng và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon alpha bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vắc xin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™

(gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (trị liệu miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Chất Đặc hiệu của Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (alđesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (đaclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc arabinosit C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxin), floxuridin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và chất tương tự.

Chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxymensulfonamid, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (doxetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Ngoài ra, dendrime có công thức (I), (II), (III) và (IV) có thể được kết hợp với chất hóa trị liệu khác chẳng hạn như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vắc xin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combrestatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vắc xin), CEAVAC® (vắc xin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vắc xin virus papilloma ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamid); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các miền xúc tác và hoán vị của độc tố bạch hầu được dung hợp thông qua liên kết His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người) hoặc

TransMID-107R™ (độc tố bạch hầu), đacarbazin, đactinomycin, axit 5,6-đimethylxanthenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxin, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (nước thơm T4N5 liposom), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vắc xin tái tổ hợp virut papilloma ở người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vắc xin liên hợp gangliosit), GVAX® (vắc xin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamid, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vắc xin u melanin), ONCOVAX® (vắc xin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng ở chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ cây nhân sâm có chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vắc xin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamid, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vật truyền adeno: Chất mang ADN chứa gen đối với yếu tố hoại tử khối u- α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloit từ cây celandine lớn), vitaxin (kháng thể kháng-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolini), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin),

ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zoledronic), zorubixin và chất tương tự.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư phổi có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị NSCLC EGFR T790M+ có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị NSCLC EGFR T790M+ ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V),

hoặc muối được dụng của chúng, và ii) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị NSCLC PTEN ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng để điều trị ung thư phổi ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng để điều trị NSCLC EGFR T790M+ ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng để điều trị NSCLC PTEN ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) osimertinib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị u lympho có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của

acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị u lympho Không-Hodgkin có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL tế bào B đã hoạt hóa (ABC-DLBCL) có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL nhạy cảm BTK và không nhạy cảm BTK có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL OCI-LY10 có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị MCL có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bạch cầu có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị CLL có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp

với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị AML có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị u lympho Không-Hodgkin ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị DLBCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị DLBCL tế bào B đã hoạt hóa (ABC-DLBCL) ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị DLBCL nhạy cảm BTK và không nhạy cảm BTK ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị DLBCL OCI-LY10 ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng

thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị MCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị bệnh bạch cầu ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị CLL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị AML ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) acalabrutinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị DLBCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị DLBCL tế bào B đã hoạt hóa (ABC-DLBCL) ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế

bộc lộ acalabrutinib để điều trị DLBCL nhạy cảm BTK và không nhạy cảm BTK ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị DLBCL OCI-LY10 ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị MCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị bệnh bạch cầu ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị CLL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ acalabrutinib để điều trị AML ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) acalabrutinib, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị u lympho có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị u lympho Không-Hodgkin có chứa bước dùng cho đối tượng

cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị DLBCL tế bào B trung tâm mầm đã hoạt hóa (GCB-DLBCL) có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bạch cầu có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị CLL có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị AML có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của rituximab, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị u lympho ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị u lympho Không-Hodgkin ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị DLBCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị DLBCL tế bào B tế bào mầm (GCB-DLBCL) ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị bệnh bạch cầu ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị CLL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) rituximab cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều

trị u lympho ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị không-Hodgkin ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị DLBCL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị DLBCL tế bào B tế bào mầm (GBC-DLBCL) ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị bệnh bạch cầu ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị CLL ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ rituximab để điều trị AML ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) rituximab và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của gefitinib, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị khối u rắn có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của gefitinib, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị NSCLC có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng

hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của gefitinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị NSCLC dương tính đột biến EGFR có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của gefitinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ dương tính đột biến EGFR mà khối u của nó có đột biến mất exon 19 hoặc đột biến thế exon 21 (L858R) có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của gefitinib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) gefitinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) gefitinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị NSCLC dương tính đột biến EGFR ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) gefitinib cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ dương tính đột biến EGFR mà khối u của nó có đột biến mất exon 19 hoặc đột biến thế exon 21 (L858R) ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) gefitinib cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ gefitinib để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) gefitinib và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ gefitinib để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) gefitinib và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ gefitinib để điều trị NSCLC ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) gefitinib và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ gefitinib để điều trị NSCLC dương tính đột biến EGFR ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) gefitinib và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ gefitinib để điều trị s ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) gefitinib và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị khối u rắn có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư buồng trứng có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư buồng trứng bị đột biến BRCA có chứa bước dùng cho đối tượng

cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư biểu mô buồng trứng có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư ống dẫn trứng có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư màng bụng nguyên phát có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của olaparib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư buồng trứng bị đột biến

BRCA ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ống dẫn trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư màng bụng nguyên phát ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối

được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư buồng trứng bị đột biến BRCA ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ống dẫn trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư màng bụng nguyên phát ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) olaparib, hoặc muối được dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất ức chế mTOR, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất ức chế mTOR, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của

chúng, và ii) chất ức chế mTOR, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) chất ức chế mTOR hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất ức chế mTOR, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất ức chế mTOR, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất ức chế mTOR, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất ức chế mTOR, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, chất ức chế mTOR là AZD2014.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của vistusertib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của vistusertib, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) vistusertib, hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ ở đối tượng, trong đó việc điều trị

này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) vistusertib, hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ vistusertib, hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) vistusertib, hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ vistusertib, hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) vistusertib, hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (*ví dụ*, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin). Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị khối u rắn có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (*ví dụ*, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin). Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị NSCLC có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (*ví dụ*, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin). Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư SCLC có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (*ví dụ*, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin). Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư vú có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng

lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin). Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư buồng trứng có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin).

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị NSCLC ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị SCLC ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối dược dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng.

hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư vú ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị ung thư buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, và ii) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị ung thư ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị khối u rắn ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị NSCLC ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii) dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị SCLC ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii)

đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị ung thư vú ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii) đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin) để điều trị ung thư buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc điều trị này có chứa việc dùng riêng rẽ, tuần tự hoặc đồng thời của i) chất hóa trị liệu (ví dụ, topotecan, pemetreved, paclitaxel, etoposide và/hoặc carboplatin), và ii) đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ phương pháp ức chế Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL ở đối tượng cần chúng, có chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc ức chế Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ việc sử dụng đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc để ức chế Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ được phẩm có chứa đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc ức chế Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL.

Thuật ngữ "Bcl-2" dùng để chỉ u lympho tế bào B 2 và thuật ngữ "Bcl-XL" dùng để chỉ u lympho tế bào B cực lớn, các thành viên chống chết theo chương trình của họ BCL-2 của protein.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" bao gồm lượng của đendríme có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tác nhân chống

ung thư thứ hai mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở đối tượng, ví dụ như, sự giảm đi hoặc sự ức chế của hoạt tính enzym hoặc protein liên quan đến Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL hoặc bệnh ung thư; sự cải thiện triệu chứng của bệnh ung thư; hoặc việc làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh ung thư. Theo một số phương án, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" bao gồm lượng của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tác nhân chống ung thư thứ hai, mà khi dùng cho đối tượng, hữu hiệu để làm giảm bớt, ức chế, và/hoặc làm thuyên giảm ít nhất là một phần ung thư hoặc ức chế Bcl-2 và /hoặc Bcl-XL, và/hoặc làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của khối u hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng.

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 500 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 300 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 100 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 60 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime được bộc lộ có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 30 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến khoảng 100 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể là khoảng 10 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, khoảng 50 mg/kg, khoảng 60 mg/kg, khoảng 70 mg/kg, khoảng 80 mg/kg, khoảng 90 mg/kg, khoảng 100 mg/kg, khoảng 300 mg/kg hoặc khoảng 145 mg/kg.

Dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể được thiết kế để giải phóng tác nhân hoạt tính từ các nhóm chức

bề mặt của dendrime. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, giải phóng lượng hữu hiệu Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 150 mg/kg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 90 mg/kg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 1 đến khoảng 10 mg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng từ khoảng 5 đến khoảng 30 mg/kg của Hợp chất A. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V), hoặc muối được dụng của chúng, có thể giải phóng khoảng 3 mg/kg, khoảng 4 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 6 mg/kg, khoảng 7 mg/kg, khoảng 8mg/kg, khoảng 9 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 11 mg/kg, khoảng 12 mg/kg, khoảng 13 mg/kg, khoảng 14 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 16 mg/kg, khoảng 17 mg/kg, khoảng 18 mg/kg, khoảng 19 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 21 mg/kg, khoảng 22 mg/kg, khoảng 23 mg/kg, khoảng 24 mg/kg, khoảng 25 mg/kg, khoảng 26 mg/kg, khoảng 27 mg/kg, khoảng 28 mg/kg, khoảng 29 mg/kg, khoảng 87 mg/kg hoặc khoảng 145 mg/kg Hợp chất A.

Theo một số phương án, Hợp chất A có thể có thời gian bán thải giải phóng (ví dụ, thời gian cần để một nửa Hợp chất A được giải phóng từ dendrime) nằm trong khoảng từ khoảng 1 giờ đến khoảng 360 giờ. Theo một số phương án, Hợp chất A có thể có thời gian bán thải giải phóng nằm trong khoảng từ khoảng 2 giờ đến khoảng 72 giờ. Theo một số phương án, Hợp chất A có thể có thời gian bán thải giải phóng nằm trong khoảng từ khoảng 5 giờ đến khoảng 36 giờ. Theo một

số phương án, Hợp chất A có thể có thời gian bán thải giải phóng nằm trong khoảng từ khoảng 12 giờ đến khoảng 30 giờ. Theo một số phương án, Hợp chất A có thể có thời gian bán thải giải phóng nằm trong khoảng từ khoảng 16 đến khoảng 30 giờ. Theo một số phương án, thời gian bán thải giải phóng được xác định ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, thời gian bán thải giải phóng được xác định ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định tốc độ giải phóng của Hợp chất A *in vitro* bằng cách tuân theo các quy trình nêu trong Ví dụ 11, Ví dụ 12 và Ví dụ 14.

Theo một số phương án, thời gian bán thải giải phóng *in vitro* được xác định ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C, như mô tả trong Ví dụ 11. Theo một số phương án, từ khoảng 20 đến khoảng 80% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 80% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6,5 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 50% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6,5 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 6% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6,5 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 4% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6,5 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 24% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 6 giờ ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% ở nhiệt độ 37°C.

Theo một số phương án, thời gian bán thải giải phóng *in vitro* được xác định ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C, như mô tả trong Ví dụ 12. Theo một số phương án, từ khoảng 3 đến khoảng 80% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 7 ngày ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 63% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 7 ngày ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 30% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 7 ngày ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng

3,6% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 7 ngày ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C. Theo một số phương án, khoảng 81% của Hợp chất A được giải phóng sau khoảng 7 ngày ở độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M ở nhiệt độ 37°C.

Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime có thể được đo theo các quy trình nêu trong Ví dụ 15 và Ví dụ 16. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% nằm trong khoảng từ khoảng 120 đến 160 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% bằng khoảng 125 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% bằng khoảng 153 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% bằng khoảng 142 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime ở độ pH 7,4 trong chất đệm PBS với DMA 10% bằng khoảng 158 mg/ml.

Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M nằm trong khoảng từ khoảng 120 đến 166 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M bằng khoảng 162 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M bằng khoảng 141 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M bằng khoảng 157 mg/ml. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M bằng khoảng 121 mg/ml.

Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime trong chất đệm McIlvane độ pH 4 bằng khoảng 0,189 g/g. Theo một số phương án, độ hòa tan của dendrime trong chất đệm McIlvane độ pH 5 bằng khoảng 0,224 g/g.

Thuật ngữ "đối tượng" bao gồm động vật máu nóng, ví dụ, động vật linh trưởng, chó, mèo, thỏ, chuột cống, và chuột nhắt. Theo một số phương án, đối tượng là động vật linh trưởng, ví dụ, người. Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh ung thư hoặc rối loạn miễn dịch. Theo một số phương án, đối tượng này cần điều trị (ví dụ, đối tượng hưởng lợi về mặt sinh học hoặc y học từ việc điều trị). Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh ung thư. Theo một số phương

án, đối tượng bị mắc ung thư dương tính EGFR-M (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ). Theo một số phương án, ung thư dương tính EGFR-M có đột biến dương tính T790M chiếm ưu thế. Theo một số phương án, ung thư dương tính EGFR-M có đột biến âm tính T790M chiếm ưu thế. Theo một số phương án, đối tượng bị mắc bệnh máu ác tính (ví dụ, u lympho, bệnh bạch cầu) hoặc bệnh ác tính rắn, chẳng hạn như, ví dụ như, u lympho nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL), u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL), bệnh bạch cầu tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu cấp dòng mono (AMoL), đa u tủy xương, u lympho tế bào lớp vỏ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho Burkitt, u lympho Không-Hodgkin, u lympho thể nang và khối u rắn, ví dụ như, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), bệnh ung thư vú, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u melanin, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tử cung, nội mạc tử cung và ruột già.

Thuật ngữ "ức chế," "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" bao gồm sự giảm hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học. Theo một số phương án, dendrime có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) ức chế Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL.

Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "sự điều trị" bao gồm việc làm giảm hoặc sự ức chế hoạt tính enzym hoặc protein liên quan đến Bcl-2 và/hoặc Bcl-XL hoặc bệnh ung thư ở đối tượng, sự cải thiện của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư ở đối tượng, hoặc làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của bệnh ung thư ở đối tượng. Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "sự điều trị" cũng bao gồm việc làm giảm hoặc ức chế sự sinh trưởng của khối u hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các khía cạnh của sáng chế có thể được xác định thêm bằng cách tham chiếu đến các ví dụ không làm giới hạn sáng chế sau đây, mà mô tả chi tiết việc điều chế các hợp chất nhất định và các hợp chất trung gian theo sáng chế và phương pháp để sử dụng hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực hiểu rõ rằng có thể tạo ra nhiều cải biến, cả về nguyên liệu và phương pháp mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn khác:

(i) tất cả các sự tổng hợp được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh, tức là trong khoảng từ 17 đến 25°C và dưới khí quyển của khí trơ chẳng hạn như nitơ trừ khi có chỉ dẫn khác;

(ii) sự bay hơi được thực hiện bằng cách làm bay hơi quay dưới áp suất giảm, bằng cách sử dụng thiết bị Buchi hoặc Heidolph;

(iii) việc làm khô lạnh được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống làm đông khô Labconco FreeZone 6 Plus;

(iv) tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước được thực hiện bằng cách sử dụng các cột được nhồi bằng hạt Sephadex LH-20;

(v) sắc ký điều chế được thực hiện trên hệ thống Gilson Prep GX-271 với sự thu gom kích hoạt bằng UV, bằng cách sử dụng cột Waters XBridge BEH C18 (5 μ M, 30 x 150 mm);

(vi) tinh chế bằng siêu lọc được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống vận hành bằng máy bơm bánh răng Cole-Parmer nối với băng catxet màng (Merck Millipore Pellicon 3, 0,11 m², 10 kDa).

(vii) sắc ký phân tích được thực hiện trên Môđun Tách Waters Alliance 2695 với sự phát hiện PDA;

(viii) hiệu suất, khi có mặt, không nhất thiết là hiệu suất có thể đạt được lớn nhất;

(ix) nhìn chung, cấu trúc của sản phẩm cuối của dendrime được xác nhận bằng phổ học NMR; các giá trị dịch chuyển hóa học NMR ¹H và ¹⁹F được đo trên thang delta, [phổ cộng hưởng từ proton được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Bruker Avance 300 (300 MHz)]; các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh trừ khi có chỉ dẫn khác; ¹H NMR sử dụng đỉnh dư dung môi làm nội chuẩn và các chữ viết tắt sau đây: s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức bốn; m, mức bội; dd, mức đôi của mức đôi; ddd, mức đôi của mức đôi của mức đôi; dt, mức đôi của mức ba; br s, mức đơn rộng;

(x) nhìn chung, sản phẩm cuối dendrime cũng được xác định đặc điểm bằng HPLC, bằng cách sử dụng Môđun Tách Waters Alliance 2695 với sự phát hiện PDA, nối với cột Waters XBridge C8 (3,5 μm , 3 x 100 mm) hoặc cột Phenomenex Aeris C8 (3,6 μm , 2,1 x 100 mm);

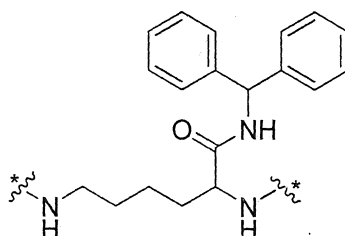
(xi) độ tinh sạch hợp chất trung gian được đánh giá bằng quang phổ khối sau khi sắc ký lỏng (LC-MS); bằng cách sử dụng Waters UPLC lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 40°C, UV = 220-300 nm hoặc 190-400 nm, Phổ Khối = ESI với sự chuyển đổi dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng hệ dung môi từ 97% A + 3% B đến 3% A + 97% B trong 1,50 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu, v.v. là 1,70 phút), trong đó A = axit formic 0,1% hoặc axit trifloaxetic 0,05% trong nước (đối với hoạt động axit) hoặc amoni hydroxit 0,1% trong nước (đối với hoạt động bazơ) và B = axetonitril. Để phân tích axit, cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 (1,8 μm , 2,1 x 50 mm), để phân tích bazơ, cột được sử dụng là Waters Acquity BEH C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm). Theo cách khác, UPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Waters UPLC lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 30°C, UV = 210-400 nm, Phổ khối = ESI với sự chuyển đổi dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng gradien dung môi yieg 2 đến 98% B trong 1,5 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu 2 phút), trong đó A = axit formic 0,1% trong nước và B = axit formic 0,1% trong axetonitril (đối với hoạt động axit) hoặc A = amoni hydroxit 0,1% trong nước và B = axetonitril (đối với hoạt động bazơ). Để phân tích axit, cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm), để phân tích bazơ, cột được sử dụng là Waters Acquity BEH C18 (1,7 μm , 2,1 x 30 mm); ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ trừ khi có chỉ dẫn khác; đối với phân tử có nhiều dạng đồng vị (Br, Cl, v.v.) giá trị được báo cáo là giá trị thu được với cường độ cao nhất trừ khi có chỉ dẫn khác.

(xii) các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

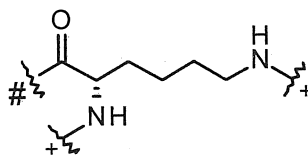
ACN	Axetonitril
BHA	Benzhydrylamin
BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl

CoA	Chứng nhận Phân tích
DGA	Axit điglycolic
DIPEA	Điisopropyletylamin
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
FBA	Axit 4-flobenzoic
Glu	Glutaric
HP- β -CD	hydroxypropyl-beta-xyclodextrin
MeOH	Metanol
MIDA	Axit metyliminodioxetic
MSA	Axit metansulfonic
MTBE	Metyl tert-butyl ete
MW	Khối lượng phân tử
NMM	N-Metylmorpholin
PBS	Nước muối đệm photphat
PEG	Polyetylen Glycol
PTFE	Polytetrafloetylen
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophotphat
QS/qs	Số lượng đủ (lượng cần thiết)
SBE- β -CD	Sulfobutyl ete beta-xyclodextrin (Captisol®)
TDA	Axit thiodiglycolic
TFA	Axit trifloaxetic
WFI	Nước để tiêm WFI

Như sử dụng trong các Ví dụ, thuật ngữ "BHALys" dùng để chỉ 2,6-điamino-N-benzhydrylhexanamit kết nối với lysin. BHA có cấu trúc:



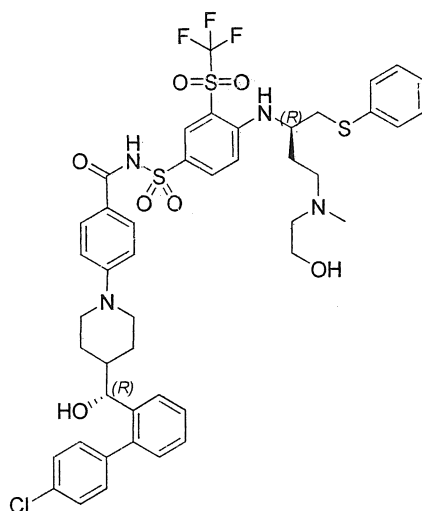
trong đó * dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào khối cấu trúc lysin. Thuật ngữ "Lys" dùng để chỉ đơn vị cấu trúc của dendrime và có cấu trúc:



trong đó # dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc amin của BHALys hoặc gốc amino của đơn vị cấu trúc Lys, và + dùng để chỉ sự gắn cộng hóa trị vào gốc carbonyl của đơn vị cấu trúc Lys hoặc sự gắn cộng hóa trị vào PEG hoặc cầu nối gắn vào tác nhân hoạt tính.

Để cho thuận tiện, chỉ thể hệ bề mặt của đơn vị cấu trúc trong dendrime của các Ví dụ được bao gồm trong tên của dendrime. Ngoài ra, lần lượt ký hiệu ‡ trong tên dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm ϵ -amino sẵn sàng để liên hợp với PEG và ký hiệu † trong tên dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm α -amino trên dendrime sẵn sàng để liên hợp với cầu nối gắn vào tác nhân hoạt tính. Ví dụ như, tên "BHALys[Lys]_{32†}[α -TDA-Hợp chất A]₃₂[ϵ -PEG_{2100, 2200}]_{32‡}" dùng để chỉ dendrime thế hệ thứ năm với lõi BHALys, đơn vị cấu trúc Lys trong lớp bề mặt (thứ năm), xấp xỉ 32 Hợp chất A được liên hợp với nhóm α -amino của đơn vị cấu trúc bề mặt Lys với cầu nối axit thioldiactic, xấp xỉ 32 nhóm PEG với và khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 2100 đến 2200 được liên hợp với nhóm ϵ -amino của đơn vị cấu trúc bề mặt Lys.

Ví dụ 1: Tính chất hóa lý của 4-(4-((*R*)-(4'-clobiphenyl-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(4-((*R*)-4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)-1-(phenylthio)butan-2-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)phenylsulfonyl)benzamid (Hợp chất A)



(Hợp chất A)

Phương pháp tổng hợp Hợp chất A được tìm thấy trong Bảng Sáng Chế Mỹ Số 9,018,381.

Điều chế Hợp chất A, Dạng B

Khuấy huyền phù của Hợp chất A thô (900 g) trong DMSO (450 ml) và etanol (2250 ml) ở nhiệt độ 50°C đến khi thu được dung dịch. Cho dung dịch đi qua bộ lọc nối tiếp và gia nhiệt lên 60°C. Bổ sung kháng-dung môi etanol (2700 ml) vào dung dịch trong thời gian 35 phút. Ngay khi hoàn thành việc bổ sung làm nguội dung dịch xuống 50°C, cấy mầm bằng Hợp chất A Dạng B (18 g) và khuấy trộn ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó làm nguội mẻ này xuống 20°C theo sự biến đổi tuyến tính trong thời gian 17,5 giờ và giữ ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 4,5 giờ nữa. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng 2 phần của etanol (1350 ml và 1350 ml). Làm khô chất rắn thu được trong lò (40°C, 5mbar) để thu được Hợp chất A Dạng B (764 g, hiệu suất 81,49 %). Biểu đồ nhiễu xạ XRPD đối với Hợp chất A Dạng B được nêu trên Hình 2.

Độ hòa tan

Hợp chất A có độ hòa tan trong nước rất thấp như được minh họa bởi dữ liệu thể hiện trong Bảng 1. Độ hòa tan thấp trong khoảng giá trị độ pH sinh lý là độ pH 4-9. Dạng B là dạng tinh thể ổn định nhất của Hợp chất A được tìm thấy cho đến nay và dạng này có đặc điểm hút ẩm và hòa tan kém. Sàng lọc muối được tiến hành nhằm mục đích tìm kiếm muối có động học hòa tan được cải thiện, nhưng dạng muối kết tinh không được xác định.

Độ hòa tan của Hợp chất A (Dạng B) được xác định trong nước và propylen glycol. Độ hòa tan được xác định bằng cách sử dụng phương pháp bình lắc cho phép chất thuốc cân bằng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, với một số căn lắng trong lọ cho thấy sự có mặt của chất thuốc dư. Ly tâm dung dịch bằng cách sử dụng máy siêu ly tâm trong thời gian 30 phút ở tốc độ 40.000 vòng/phút, chuyển dịch nổi bề mặt sang ống ly tâm mới và ly tâm trong thời gian 30 phút nữa ở tốc độ 40.000 vòng/phút. Sau đó thử nghiệm dịch nổi bề mặt propylen glycol bằng cách sử dụng phương pháp UV-HPLC. Siêu ly tâm dịch nổi bề mặt nước lần thứ ba trước khi thử nghiệm. Kết quả được báo cáo trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu độ hòa tan của Hợp chất A Dạng tinh thể B

Dung môi	Độ pH cuối cùng	Độ hòa tan (mg/ml)
Nước	8,7	<1µg/ml*
Propylen Glycol	-	6,12 mg/ml

*Việc đo chính xác độ hòa tan của Hợp chất A trong nước là thách thức đáng kể vì các lý do sau đây:

1) Độ hòa tan cực thấp và khi dung dịch được chuyển từ lọ ly tâm vào pipet/lọ LC v.v. dường như một số Hợp chất A bị mất đi do liên kết với các thành phần thủy tinh/nhựa.

2) Hợp chất A nhạy cảm với ánh sáng và ở nồng độ thấp như vậy tốc độ phân hủy bởi ánh sáng trở nên đáng kể. Mặc dù đã nỗ lực để giảm thiểu lượng ánh sáng mà dung dịch trong nước tiếp xúc với, lượng nhỏ của sự tiếp xúc với ánh sáng có thể ảnh hưởng đáng kể đến việc đo độ hòa tan.

LogD

Độ ưa lipid (LogD) của Hợp chất A được đo bằng cách sử dụng nguyên lý bình lắc octanol/nước. Dung dịch trong nước được sử dụng là chất đệm natri photphat 10 mM với độ pH được điều chỉnh về 7,4. Octanol được sử dụng làm lớp phân tách hữu cơ. Phương pháp này xác nhận log D nằm trong khoảng từ -2 đến 5,0. Giá trị LogD đo được đối với Hợp chất A >3,5, chỉ ra rằng nó là phân tử ưa lipid ở mức độ cao.

Khả năng thấm Caco2

Dòng tế bào Caco-2 có nguồn gốc từ ung thư biểu mô tuyến kết trực tràng ở người. Cây trong điều kiện nuôi cấy tế bào thông thường, sự biệt hóa và sự tạo thành của đơn lớp tế bào chặt khít (trên màng polycarbonat xốp) cho phép tế bào Caco-2 giống với tế bào của lớp lót niêm mạc ruột (hấp thụ). Tế bào Caco-2 biểu hiện hàng loạt chất vận chuyển thoát dòng, bao gồm chất kháng đa thuốc ở người 1 (hMDR1), protein kết hợp chất kháng đa thuốc ở người 2 (hMRP2) và protein kháng ung thư vú ở người (hBCRP). Tế bào Caco-2 được sử dụng ở định dạng 96 giếng để đánh giá khả năng thấm và sự thoát dòng của các thực thể hóa học mới. Dữ liệu được tạo ra thông qua LC-MS/MS thông thường, tuy nhiên không giá trị nào được báo cáo. Sự thu hồi kém dường như là do giới hạn độ hòa tan của Hợp chất A.

Liên kết protein huyết tương

Sự liên kết protein của Hợp chất A (được điều chế dưới dạng dung dịch dự trữ DMSO và tăng vọt trong huyết tương ở nồng độ ủ không đáng kể bằng 0,1, 1, 10 và 100 $\mu\text{mol/l}$) được đánh giá trong huyết tương đông lạnh đã được gom lại thu được từ chuột CD-1 đực, chuột Han Wistar đực, thỏ White Niu Di-Lân cái, chó Beagle đực và nam giới trong ba bản sao bằng cách sử dụng phương pháp dùng thiết bị Equilibrium Dialysis RED (Waters NJ *et al.*, Validation of a Rapid Equilibrium Dialysis Approach for the Measurement of Plasma Protein Binding, Journal of Pharmaceutical Sciences; 2008; Volume 97; Issue 10; Pages 4586-4595, 2008). Tiến hành ủ trong thời gian làm cân bằng là 30 giờ ở nhiệt độ 37°C. Phân tích mẫu bằng HPLC-MS/MS và sử dụng nội chuẩn Hợp chất A [^{13}C , $^2\text{H}_7$] bằng cách sử dụng phương pháp phân tích sinh học sau đây:

Thiết bị LC-MS/MS

UHPLC: Shimadzu CC-30A

Thiết bị MS/MS: API 4000 (AB Sciex, Mỹ).

Điều kiện LC-MS/MS

1. Điều kiện sắc ký

Cột: Phenomenex Kinetex 1,7 μC18 (2,1 x 30 mm)

Pha động: axit formic 0,1% trong axetonitril (B) và axit formic 0,1% trong nước (A)

Bảng 2. Gradient của axit formic trong nước

Thời gian (phút)	0	0,5	1,2	2,0	2,1	2,5
%B	5	5	100	100	5	5

Tốc độ rửa giải: 0,6 ml/phút, Nhiệt độ cột: Nhiệt độ trong phòng, Thể tích tiêm: 10 μ l

Điều kiện khối lượng

Nguồn ion: Phun tuabin

Phương thức ion hóa: ESI

Kiểu quét: MRM

Các tham số khác

Bảng 3

	Q1	Q3	DP (v)	EP (v)	CE (v)	CXP (v)
Hợp chất A	945,2	404,3	120	10	55	12
[¹³ C, ² H ₇] Hợp chất A	953,2	404,3	120	10	55	12

Tỉ lệ phần trăm Hợp chất A không liên kết ở chuột, thỏ và người được phát hiện lần lượt là 0,00235 %, 0,00153 % và 0,00196 % ở nồng độ Hợp chất A là 100 μ mol/l. % Hợp chất A không liên kết ở huyết tương chuột cống và chó <0,001 % ở nồng độ Hợp chất A bằng 100 μ mol/l tuy nhiên hàm lượng có thể phát hiện được của Hợp chất A được phát hiện thấy trong thành phần chất đệm, nhưng chúng không định lượng được (<1 nmol/l). Ở nồng độ Hợp chất A bằng 0,1, 1 và 10 μ mol/l % Hợp chất A không liên kết có thể không được xác định ở loài bất kỳ vì nồng độ trong thành phần chất đệm không định lượng được (<1 nmol/l). Dữ liệu này chứng tỏ rằng Hợp chất A được liên kết ở mức độ cực cao với protein huyết tương chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó và người.

Ví dụ 2: Điều chế chế phẩm của hợp chất A

Hợp phần của các chế phẩm được điều chế được thể hiện trong Bảng 4 (quy mô 10 ml) và Bảng 5 (quy mô lớn hơn, quy mô 500 và 1200 ml). Nồng độ được thể hiện là nồng độ của Hợp chất A trong mỗi chế phẩm.

Bảng 4. Hợp phần chế phẩm ví dụ đối với quy mô 10 ml

Thành phần	HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích Độ pH 4 (1mg/ml)	HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích Độ pH 4 (0,4mg/ml)	Cremophor EL 5% khối lượng/thể tích độ pH 4 (2mg/ml)	Tween 80 0,5% khối lượng/thể tích độ pH 9 (1mg/ml)	Tween 80 0,5% khối lượng/thể tích độ pH 9 (0,4mg/ml)	Captisol 10,6% khối lượng/thể tích độ pH 9 (1 mg/ml)	Captisol 10,2% khối lượng/thể tích độ pH 9 (0,4 mg/ml)
WFI	bổ sung cho đủ 10 ml	bổ sung cho đủ 10 ml	bổ sung cho đủ 10 ml	bổ sung cho đủ 10 ml (với nước muối)	bổ sung cho đủ 10 ml (với nước muối)	bổ sung cho đủ 10 ml	bổ sung cho đủ 10 ml
HP- β -CD (tá dược)	3,0 g	3,0 g	-	-	-	-	-
Captisol (tá dược)	-	-	-	-	-	1,06g	1,02g
Cremophor EL (tá dược)	-	-	0,5 g	-	-	-	-
Tween 80 (tá dược)	-	-	-	0,05 g	0,05 g	-	-
PEG 400 (tá dược)	-	-	1,5 ml	-	-	-	-
Hợp chất A (hoạt tính)	0,01 g	0,004 g	0,02 g	0,01 g	0,004 g	0,01 g	0,004 g
Meglumin 1M (chất cải biến độ pH)	-	-	-	0,04 ml (4 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính)	0,04 ml (4 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính)	0,02 ml (2 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính)	0,02 ml (2 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính)
MSA 1M (chất cải biến độ pH)	đủ để cải biến độ pH về 4	đủ để cải biến độ pH về 4	0,024 ml (và đủ để cải biến độ pH cuối cùng về 4)	-	-	-	-
HCl 1M (chất cải biến độ pH)	-	-	-	đủ để cải biến độ pH về 9	đủ để cải biến độ pH về 9	đủ để cải biến độ pH về 9	đủ để cải biến độ pH về 9
NaOH 1M (chất cải biến độ pH)	đủ để cải biến độ pH về 4 (nếu cần)	đủ để cải biến độ pH về 4 (nếu cần)	đủ để cải biến độ pH về 4 (nếu cần)	-	-	-	-
Etanol (đồng dung môi)	-	-	0,5 ml	-	-	-	-

Phương pháp điều chế đối với các chế phẩm HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích (được sử dụng dưới dạng "Tá dược lỏng 1" trong Ví dụ 3)

Tá dược lỏng HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích được điều chế. Cân 3 g HP- β -CD (Roquette Kleptose, loại dùng ngoài đường tiêu hóa) vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml và bổ sung 8 ml WFI và khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) để hòa tan. Ngay khi hòa tan đưa thể tích về 10 ml bằng WFI.

Cân lượng thích hợp của Hợp chất A vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml. Sau đó bổ sung 8 ml tá dược lỏng HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích và khuấy chế phẩm. Bổ sung từng giọt MSA 1M đến khi độ pH được giảm xuống khoảng 2. Sau đó khuấy chế phẩm đến khi hợp chất hòa tan hoàn toàn. Đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 4, từng giọt bằng cách sử dụng MSA hoặc NaOH 1M. Sau đó khuấy chế phẩm để đảm bảo thu được dung dịch trong (với độ mờ có thể có). Sau đó đưa thể tích về 10 ml bằng tá dược lỏng HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích và khuấy. Đo và ghi nhận độ pH cuối cùng và lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 μ M trước khi sử dụng. Điều chế các độ đậm chế phẩm khác bằng cách pha loãng Hợp chất A trong HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích với lượng thích hợp của tá dược lỏng HP- β -CD 30% khối lượng/thể tích.

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm Captisol 10,6% khối lượng/thể tích (được sử dụng dưới dạng "Tá dược lỏng 2" trong Ví dụ 3)

Tá dược lỏng Captisol 20% khối lượng/thể tích được điều chế. Cân 2g Captisol (loại nghiền cứu, Ligand) vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml và bổ sung 8 ml WFI và khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) để hòa tan. Ngay khi hòa tan đưa thể tích về 10 ml bằng WFI. Điều chế tá dược lỏng Captisol 7,5% khối lượng/thể tích bằng cách pha loãng tá dược lỏng Captisol 20% khối lượng/thể tích 3,75 ml thành 10 ml bằng WFI. Điều chế tá dược lỏng Captisol 10,0% khối lượng/thể tích bằng cách pha loãng tá dược lỏng Captisol 20% khối lượng/thể tích 5 ml thành 10 ml bằng WFI.

Điều chế dung dịch dự trữ của Hợp chất A 4 mg/ml trong Captisol 20% khối lượng/thể tích, độ pH 9. Cân 0,04 g Hợp chất A vào bình thót cổ đo thể tích. Sau đó bổ sung 8 ml tá dược lỏng Captisol 20% khối lượng/thể tích và khuấy chế

phẩm. Bổ sung thể tích thích hợp của Meglumin 1M. Sau đó khuấy chế phẩm đến khi hợp chất hòa tan hoàn toàn. Sau đó đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 9, từng giọt bằng cách sử dụng HCl 1M. Sau đó đưa thể tích về 10 ml bằng tá dược lỏng Captisol 20% khối lượng/thể tích và khuấy. Đo và ghi nhận độ pH cuối cùng, và lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 μ M.

Tạo ra Hợp chất A 1 mg/ml trong Chế phẩm Captisol 10,6% khối lượng/thể tích (như sử dụng trong Ví dụ 3) bằng cách pha loãng Hợp chất A 4 mg/ml dự trữ trong Captisol 20% khối lượng/thể tích 2,5 ml đến 10 ml bằng tá dược lỏng Captisol 7,5% khối lượng/thể tích.

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm Tween 80 0,5% khối lượng/thể tích (được sử dụng dưới dạng "Tá dược lỏng 3" trong Ví dụ 3)

Tá dược lỏng Tween 80 5% khối lượng/thể tích được điều chế. Cân 0,5 g Tween 80 (được tinh lọc mức độ cao, Fisher Scientific) vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml và bổ sung 8 ml WFI và khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) để hòa tan. Ngay khi hòa tan đưa thể tích về 10 ml bằng WFI. Điều chế tá dược lỏng Tween 80 0,5% khối lượng/thể tích bằng cách pha loãng tá dược lỏng Tween 5% khối lượng/thể tích 1 ml thành 10 ml bằng nước muối.

Điều chế dung dịch dự trữ của 10 mg/ml Hợp chất A trong Tween 80 5% khối lượng/thể tích, độ pH 9. Cân 0,1 g Hợp chất A vào bình thót cổ đo thể tích. Sau đó bổ sung 8 ml của tá dược lỏng Tween 80 5% khối lượng/thể tích và khuấy chế phẩm. Bổ sung thể tích thích hợp của Meglumin 1M. Sau đó khuấy chế phẩm đến khi hợp chất hòa tan hoàn toàn. Sau đó đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 9, từng giọt bằng cách sử dụng HCl 1M. Sau đó đưa thể tích về 10 ml bằng tá dược lỏng Tween 80 5% khối lượng/thể tích và khuấy. Đo và ghi nhận độ pH cuối cùng, và lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 μ M.

Tạo ra Hợp chất A 1 mg/ml trong chế phẩm Tween 0,5% khối lượng/thể tích bằng cách pha loãng Hợp chất A 10 mg/ml dự trữ trong Tween 5% khối lượng/thể tích 1 ml thành 10 ml bằng nước muối. Điều chế 0,4 mg/ml Hợp chất A trong Tween 0,5% khối lượng/thể tích được tạo ra bằng cách pha loãng Hợp chất

A 1 mg/ml trong chế phẩm Tween 0,5% khối lượng/thể tích 4 ml thành 10 ml bằng tá dược lỏng Tween 80 0,5% khối lượng/thể tích.

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm Cremophor EL 5% khối lượng/thể tích (được sử dụng dưới dạng "Tá dược lỏng 4" trong Ví dụ 3)

Tá dược lỏng Cremophor 20% khối lượng/thể tích được điều chế. Cân 2 g Cremophor EL (Kolliphor EL®, BASF) (chất lỏng nhớt) vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml. Sau đó bổ sung 5 ml WFI và nghiền bằng siêu âm hoặc khuấy để hòa tan. Ngay khi hòa tan, đưa thể tích về thể tích bằng WFI.

Cân 0,02 g Hợp chất A vào bình thót cổ đo thể tích 10 ml. Bổ sung 0,5 ml etanol, 1,5 ml PEG 400 (Fischer Scientific) và 0,024 ml MSA 1M. Sau đó khuấy chế phẩm đến khi thuốc hòa tan hoàn toàn. Đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 4,0 bằng NaOH 1M hoặc MSA 1M đặc nếu cần. Bổ sung 2,5 ml tá dược lỏng Cremophor 20% khối lượng/thể tích và sau đó đưa thể tích về 10 ml bằng WFI để tạo ra dung dịch trong. Lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 µm trước khi sử dụng.

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm Captisol 10,2% khối lượng/thể tích

Điều chế 0,4 mg/ml Hợp chất A trong Captisol 10,2% khối lượng/thể tích được tạo ra bằng cách pha loãng Hợp chất A 1 mg/ml trong chế phẩm Captisol 10,6% khối lượng/thể tích (xem phần trên đây về phương pháp điều chế) 4 ml thành 10 ml bằng tá dược lỏng Captisol 10,0% khối lượng/thể tích.

Bảng 5. Hợp phần chế phẩm cho quy mô lớn

Thành phần	Chế phẩm HP-β-CD 28% khối lượng/thể tích độ pH 9,5 (Hợp chất A 5 mg/ml)	Chế phẩm Captisol 14% khối lượng/thể tích độ pH 9,5 (Hợp chất A 0,5 mg/ml)
WFI	bổ sung cho đủ 500 ml	bổ sung cho đủ 1200 ml
HP-β-CD (tá dược)	140,0 g	-
Captisol (tá dược)	-	168,0 g

Hợp chất A (hoạt tính)	2,5 g	0,60 g
Meglumin 1M (chất cải biến độ pH)	5,42 ml (2 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính) và đủ để cải biến độ pH cuối cùng về 9,5	1,30 ml (2 đương lượng mol so với thành phần hoạt tính) và đủ để cải biến độ pH cuối cùng về 9,5
HCl 1M (chất cải biến độ pH)	đủ để cải biến độ pH về 9,5	đủ để cải biến độ pH về 9,5

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích

Thực hiện việc điều chế trong phòng sạch và sử dụng thiết bị tiệt trùng, sạch. Tá dược lỏng HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích được điều chế. Cân 145,60 g HP- β -CD vào cốc thí nghiệm 2 l và bổ sung 412,88 g WFI và khuấy đến khi HP- β -CD hòa tan hoàn toàn.

Bổ sung 279,2 g HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích vào cốc thí nghiệm 1 l. Tiếp đó bổ sung 5,689 g Meglumin 1M trong khi khuấy, sau đó là 2,50 g của Hợp chất A trong khi khuấy. Đồng nhất hóa huyền phù trong thời gian 30 phút. Sau đó rửa đầu máy đồng nhất hóa bằng HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích và bổ sung các dịch rửa vào cốc thí nghiệm 1 l để đạt được ~95% của thể tích đích cuối cùng. Bảo vệ huyền phù khỏi ánh sáng và khuấy qua đêm, tạo ra dung dịch hơi mờ, màu vàng. Điều chỉnh độ pH dung dịch mờ này về 9,5 bằng cách sử dụng Meglumin 1M, tạo thành thể tích đích bằng cách sử dụng tá dược lỏng HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích và khuấy trong thời gian 30 phút. Đo và ghi nhận độ pH cuối cùng, và lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 μ M trước khi cho vào lọ tiệt trùng, sạch mà được đậy bằng nút và được gấp nếp.

Phương pháp điều chế đối với Chế phẩm Captisol 14% khối lượng/thể tích

Thực hiện việc điều chế trong phòng sạch và sử dụng thiết bị tiệt trùng, sạch. Trước tiên điều chế tá dược lỏng Captisol 42% khối lượng/thể tích đã cô đặc để hỗ trợ sự hòa tan của Hợp chất A. (muộn hơn trong quá trình điều chế pha loãng chế phẩm bằng WFI để tạo ra chế phẩm cuối cùng của Captisol 14% khối

lượng/thể tích.) Cân 579,86 g WFI vào cốc thí nghiệm 3 l, bổ sung 352,94 g Captisol trong khi khuấy và sau đó khuấy hỗn hợp bằng cái khuấy lớn đến khi Captisol hòa tan hoàn toàn.

Bổ sung 233,2 g Captisol 42% khối lượng/thể tích vào cốc thí nghiệm 600 ml. Tiếp đó bổ sung 1,365 g Meglumin 1M trong khi khuấy, sau đó là 0,60 g của Hợp chất A trong khi khuấy. Đồng nhất hóa huyền phù trong thời gian 30 phút, tạo ra dung dịch hơi mờ, màu vàng. Rửa đầu máy đồng nhất hóa bằng Captisol 42% khối lượng/thể tích. Chuyển dung dịch đã được đồng nhất hóa và các dịch rửa vào cốc thí nghiệm 2 l và tạo thành tổng thể tích bằng 400 ml bằng Captisol 42% khối lượng/thể tích. Bảo vệ dung dịch khỏi ánh sáng và khuấy qua đêm. Pha loãng dung dịch hơi mờ này bằng 740 g WFI đến ~95% của thể tích đích cuối cùng và khuấy trong thời gian 30 phút. Điều chỉnh độ pH của dung dịch về 9,5 bằng cách sử dụng Meglumin 1M, tạo thành thể tích đích bằng cách sử dụng WFI và khuấy trong thời gian 30 phút. Đo và ghi nhận độ pH cuối cùng, và lọc chế phẩm qua bộ lọc 0,22 μ M trước khi cho vào lọ tiệt trùng, sạch mà được đậy bằng nút và được gấp nếp.

Độ ổn định của các chế phẩm Captisol và HP- β -CD

Độ ổn định vật lý của Hợp chất A 0,5mg/ml/Chế phẩm Captisol 14% khối lượng/thể tích và Hợp chất A 5,0 mg/ml/Chế phẩm HP- β -CD 28% khối lượng/thể tích được đánh giá. Lượng rất nhỏ của chất kết tủa, nhìn thấy được bằng mắt thường, tạo thành trong mỗi chế phẩm trong vòng 24 giờ lưu trữ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Đối với chế phẩm dựa trên Captisol lưu ý rằng chất kết tủa tạo thành nhanh chóng khi hệ thống chế phẩm được làm xáo trộn (ví dụ, được lọc), nhưng chất kết tủa không tiếp tục phát triển ở tốc độ nhanh khi chế phẩm được lưu trữ ở nhiệt độ 5°C và 25°C trong thời gian 6 tháng.

Dữ liệu độ ổn định hóa học chỉ ra rằng chế phẩm dựa trên Captisol cần phải được lưu trữ ở nhiệt độ 5°C hoặc kết đông để tạo ra thời hạn sử dụng chấp nhận được (>6 tháng) cho nghiên cứu lâm sàng.

Do độ hòa tan thấp của Hợp chất A trong tá dược lỏng trong nước, hàm lượng cao của Captisol hoặc HP- β -CD, ngoài độ pH cao và thể tích truyền cao, là

cần thiết để hòa tan liều lượng của Hợp chất A cần để thực hiện nghiên cứu an toàn lâm sàng.

Ví dụ 3: Nghiên cứu hiệu quả ghép khác loài đối với các chế phẩm của hợp chất A

Các chế phẩm dùng trong hiệu quả ghép khác loài được điều chế theo các quy trình của Ví dụ 2 ở trên.

Đánh giá hiệu quả của Hợp chất A trong mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính (ALL) RS4:11 ở chuột nhắt

Tế bào bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính ở người (RS4:11) được sử dụng để kiểm tra hoạt tính của Hợp chất A trong các chế phẩm khác nhau (Hình 3A). Các tế bào RS4:11 được tiêm qua đường dưới da vào sườn phải của các con chuột SCID CB-17/ICr-Prkdcscid/IcrIcoCrl cái (Charles River Laboratories) ở 5×10^6 tế bào/con. Khi khối u đạt đến kích thước đích bằng 300-400 mm³, các con chuột nhắt được phân ngẫu nhiên vào đối chứng tá được lỏng; Tá được lỏng 1 (HP- β -CD 30%, độ pH 4), Tá được lỏng 2 (10,6% Captisol, độ pH 9), Tá được lỏng 3 (0,5% Tween, độ pH 9) hoặc điều trị bằng Hợp chất A (2 và 5 mg/kg được tạo chế phẩm trong Tá được lỏng 1, 2 hoặc 3). Ngoài ra, trong thí nghiệm riêng rẽ, hoạt tính của Hợp chất A trong chế phẩm Cremophor, Tá được lỏng 4 được khảo sát (Hình 3B). Tất cả các chế phẩm được dùng dưới dạng bolus IV đơn lẻ. Để đánh giá hiệu quả, thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần và được tính dưới dạng: Thể tích khối u = $(A \times B^2)/2$ trong đó A và B lần lượt là chiều dài và chiều rộng khối u (theo mm), trong khoảng thời gian lên đến 4 tuần sau khi dùng liều lượng.

Để đánh giá đáp ứng được lực học (PD) liều đơn lẻ (Hình 4), các con chuột nhắt được lựa chọn vào các thời điểm thích hợp, khối u được lấy ra, và một nửa của khối u được xử lý và được phân tích về đáp ứng Caspaza Bị Phân Cắt 3 (CC3) dưới dạng chất chỉ thị của sự cảm ứng chết theo chương trình bằng cách sử dụng bộ Kit Cell Signaling Pathscan ELISA. Để đánh giá sự bộc lộ khối u liều đơn lẻ (PK) (Hình 5), một nửa còn lại của khối u được xử lý và nồng độ thuốc được đo.

Các chế phẩm Captisol và HP- β -CD thể hiện hiệu quả tương đương về mặt -thống kê trong 33 ngày. Mặt khác Chế phẩm Tween 80, thể hiện không có hiệu

quả/hiệu quả tối thiểu (Hình 3A). Cả chế phẩm Captisol và chế phẩm HP- β -CD đều thể hiện sự bộc lộ khối u tương tự vào 6 và 24 giờ (Hình 5). Tuy nhiên chế phẩm HP- β -CD kích hoạt sự chết tế bào nhiều hơn, như đo được bằng mức độ đáp ứng Caspaza Bị Phân Cắt 3, so với chế phẩm Captisol (Hình 4) mặc dù hiệu quả và sự bộc lộ có vẻ tương đương. Chế phẩm Tween 80 thể hiện sự bộc lộ khối u thấp hơn và không có bằng chứng về sự cảm ứng Caspaza Bị Phân Cắt 3. Tóm lại, hiệu quả của Hợp chất A phụ thuộc vào sự có mặt của xyclodextrin, là HP- β -CD hoặc Captisol. Quan sát thấy hiệu quả giảm đi với các tá dược lỏng khác (ví dụ, Tween hoặc Cremophor).

Đánh giá hiệu quả của Hợp chất A (HP- β -CD) ở độ dài truyền khác ở mô hình Ghép Khác Loài Bệnh Bạch Cầu Tăng Lympho Bào Cấp Tính RS4:11 ở chuột cống

Chuột cống Rag2-/- mua từ (SAGE) được cấy truyền bằng RS4:1 (10×10^6 tế bào/con). Khi khối u phát triển đến xấp xỉ $4500-6000 \text{ mm}^3$, các con chuột cống được phân ngẫu nhiên vào đối chứng tá dược lỏng (HP- β -CD 30%) hoặc Hợp chất A 5mg/kg trong Tá dược lỏng 1) được phân phối dưới dạng truyền 30 phút IV đơn lẻ (Hình 6) và đối chứng tá dược lỏng (30% HP-B-CD) hoặc Hợp chất A 5mg/kg, 3mg/kg và 1mg/kg trong Tá dược lỏng 1 được phân phối dưới dạng truyền 5 giờ IV đơn lẻ (Hình 7). Kích thước khối u được đo hai lần một tuần và được tính dưới dạng: Thể tích khối u $= (A \times B^2)/2$ trong đó A và B lần lượt là chiều dài và chiều rộng khối u (theo mm).

Kết quả được thể hiện trên Hình 6 và Hình 7. Hợp chất A ở 5 mg/kg ở sự truyền 30 phút ức chế sự phát triển khối u trong ~9 ngày sau khi điều trị đơn lẻ so với tá dược lỏng. Quan sát thấy hiệu quả có thể so sánh được khi việc truyền được kéo dài thành 5 giờ. Tóm lại, thời gian truyền kéo dài không ảnh hưởng đến hoạt tính của Hợp chất A ở chế phẩm này.

Ví dụ 4: Điều chế và xác định đặc điểm của BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG~2000]₃₂†

Lưu ý: 32 $\ddagger$ dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm ϵ -amino sẵn sàng để thế bằng PEG_{~2000}. Số lượng trung bình thực tế của nhóm PEG_{~2000} gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem phần dưới đây trong Ví dụ này có tiêu đề là xác định đặc điểm của BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂-TFA]₃₂[ϵ -PEG~2000]_{32 $\ddagger$}).

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG~2000]_{32 $\ddagger$}

BHALys[Boc]₂

Bổ sung α,ϵ -(t-Boc)₂-(L)-lysine p-nitrophenol este rắn (2,787 kg, 5,96 mol) vào dung dịch của aminodiphenylmetan (benzhydrylamin) (0,99 kg, 5,4 mol) trong axetonitril khan (4,0 l), DMF (1,0 l) và triethylamin (1,09 kg) trong khoảng thời gian 15 phút. Khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C qua đêm. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 35°C và bổ sung từ từ natri hydroxit trong nước (0,5 N, 10 l) trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút nữa sau đó lọc. Rửa bánh lọc rắn bằng nước và làm khô đến khối lượng không đổi (2,76 kg, 5,4 mol) ở hiệu suất 100%. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,3 (m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,2 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,08 (m, α -CH, 1H), 3,18 (br, ϵ -CH₂) và 2,99 (m, ϵ -CH₂ 2H); 1,7-1,2 (br, β,γ,δ -CH₂) và 1,43 (s, tBu) tổng cộng đối với β,γ,δ -CH₂ và tBu 25H Tính được 24H. MS (ESI +ve) tìm thấy 534,2 [M+Na]⁺ tính được đối với C₂₉H₄₁N₃O₅Na [M+Na]⁺ 534,7.

BHALys[HCl]₂

Bổ sung từ từ dung dịch của HCl đặc (1,5 l) trong metanol (1,5 l), trong ba phần, vào huyền phù có khuấy của BHALys[Boc]₂ (780,5g, 1,52mol) trong metanol (1,5 l) ở tốc độ để làm giảm thiểu sự tạo bọt quá mức. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút nữa, sau đó cô dưới chân không ở nhiệt độ 35°C. Hấp thụ phần cặn trong nước (3,4 l) và cô dưới chân không ở nhiệt độ 35°C hai lần, sau đó lưu trữ dưới chân không qua đêm. Sau đó bổ sung axetonitril (3,4 l) và cô phần cặn lại dưới chân không ở nhiệt độ 35°C để tạo ra BHALys[HCl]₂ dưới dạng chất rắn màu trắng (586g, 1,52mol) ở hiệu suất 100%. ¹H NMR (D₂O) δ 7,23 (br m, 10H, Ph Tính được 10H); 5,99 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 3,92 (t, J = 6,5 Hz, α -CH, 1H, Tính được 1H); 2,71 (t, J = 7,8 Hz, ϵ -CH₂, 2H, Tính được 2H); 1,78 (m, β,γ,δ -CH₂, 2H), 1,47 (m, β,γ,δ -CH₂, 2H), và 1,17 (m, β,γ,δ -CH₂, 2H, tổng

cộng 6H Tính được 6H). MS (ESI +ve) tìm thấy 312 $[M+H]^+$ tính được đối với $C_{19}H_{26}N_3O$ $[M+H]^+$ 312.

BHALys[Lys]₂[Boc]₄

Bổ sung triethylamin (1,08 kg) từ từ vào huyền phù của BHALys[HCl]₂ (586 g, 1,52 mmol) trong DMF khan (3,8 l) để duy trì nhiệt độ phản ứng dưới 30°C. Bổ sung α,ϵ -(t-Boc)₂-(L)-lysin p-nitrophenol este rắn (1,49 kg) trong ba phần, từ từ và có khuấy trong 2 giờ giữa các lần bổ sung. Để phản ứng có khuấy qua đêm. Bổ sung từ từ dung dịch trong nước của natri hydroxit (0,5 M, 17 l) vào hỗn hợp được khuấy kỹ, và duy trì việc khuấy đến khi chất kết tủa rắn di chuyển tự do. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, và rửa kỹ bánh lọc rắn bằng nước (2 x 4 l) sau đó là axeton/nước (1:4, 2 x 4 l). Làm cho chất rắn trở thành bột nhão lại bằng nước sau đó lọc và làm khô dưới chân không qua đêm để tạo ra BHALys [Lys]₂[Boc]₄ (1,51kg) ở hiệu suất 100%. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,3 (m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,2 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,21 (m, α -CH), 4,02 (m, α -CH) và 3,93 (m, α -CH, tổng cộng 3H, Tính được 3H); 3,15 (m, ϵ -CH₂) và 3,00 (m, ϵ -CH₂ tổng cộng 6H, Tính được 6H); 1,7-1,3 (br, β,γ,δ -CH₂) và 1,43 (s, tBu) tổng cộng đối với β,γ,δ -CH₂ và tBu 57H, Tính được 54H. MS (ESI +ve) tìm thấy 868,6 $[M-Boc]^+$; 990,7 $[M+Na]^+$ tính được đối với $C_{51}H_{81}N_7O_{11}Na$ $[M+Na]^+$ 991,1.

BHALys[Lys]₂[HCl]₄

Tạo huyền phù BHALys[Lys]₂[Boc]₄ (1,41 kg, 1,46 mol) trong metanol (1,7 l) có khuấy trộn ở nhiệt độ 35°C. Trộn axit clohydric (1,7 l) với metanol (1,7 l), và bổ sung dung dịch thu được trong bốn phần vào huyền phù dendrime và để có khuấy trong thời gian 30 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và thực hiện phản ứng phụ với hai dải nước (3,5 l) liên tiếp sau đó là hai dải axetonitril (4 l) liên tiếp để tạo ra BHALys[Lys]₂[HCl]₄ (1,05 Kg, 1,46 mmol) ở hiệu suất 102%. ¹H NMR (D₂O) δ 7,4 (br m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,14 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,47 (t, J = 7,5 Hz, α -CH, 1H), 4,04 (t, J = 6,5 Hz, α -CH, 1H), 3,91 (t, J = 6,8 Hz, α -CH, 1H, tổng cộng 3H, Tính được 3H); 3,21 (t, J = 7,4 Hz, ϵ -CH₂, 2H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, ϵ -CH₂, 2H) và 2,74 (t, J = 7,8 Hz, ϵ -CH₂, 2H, tổng

cộng 6H, Tính được 6H); 1,88 (m, β,γ,δ -CH₂), 1,71 (m, β,γ,δ -CH₂), 1,57 (m, β,γ,δ -CH₂) và 1,35 (m, β,γ,δ -CH₂ tổng cộng 19H, Tính được 18H).

BHALys[Lys]₄[Boc]₈

Hòa tan BHALys[Lys]₂[HCl]₄ (1,05 Kg, 1,47 mol) trong DMF (5,6 l) và triethylamin (2,19 l). Bổ sung α,ϵ -(t-Boc)₂-(L)-lysin p-nitrophenol este (2,35 Kg, 5,03 mol) trong ba phần và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 25°C. Bổ sung dung dịch NaOH (0,5M, 22 l) và lọc hỗn hợp thu được, rửa bằng nước (42 l) và sau đó để khô trong không khí. Làm khô chất rắn dưới chân không ở nhiệt độ 45°C để tạo ra BHALys [Lys]₄[Boc]₈ (2,09 Kg, 1,11 mol) ở hiệu suất 76%. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,3 (m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,2 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,43 (m, α -CH), 4,34 (m, α -CH), 4,25 (m, α -CH) và 3,98 (br, α -CH, tổng cộng 7H, Tính được 7H); 3,15 (br, ϵ -CH₂) và 3,02 (br, ϵ -CH₂ tổng cộng 14H, Tính được 14H); 1,9-1,2 (br, β,γ,δ -CH₂) và 1,44 (br s, tBu) tổng cộng for β,γ,δ -CH₂ và tBu 122H, Tính được 144H.

BHALys[Lys]₄[TFA]₈

Bổ sung TFA (13 ml) vào huyền phù có khuấy của BHALys[Lys]₄[Boc]₈ (4 g, 2,13 mmol) trong DCM (18 ml) ở nhiệt độ 0°C. Chất rắn hòa tan, và khuấy dung dịch qua đêm dưới khí argon. Loại bỏ dung môi dưới chân không, và loại bỏ TFA dư bằng cách nghiền với diethyl ete (100 ml). Tái hòa tan sản phẩm trong nước sau đó làm đông khô để tạo ra BHALys[Lys]₄[TFA]₈ dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (4,27 g, 2,14 mmol) ở hiệu suất 101%. ¹H NMR (D₂O) δ 7,21 (br m, 10H, Ph Tính được 10H); 5,91 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,17 (t, J = 7,4 Hz, α -CH, 1H), 4,09 (t, J = 7,1 Hz, α -CH, 1H), 4,02 (t, J = 7,2 Hz, α -CH, 1H), 3,84 (t, J = 6,5 Hz, α -CH, 2H), 3,73 (t, J = 6,7 Hz, α -CH, 1H), 3,67 (t, J = 6,7 Hz, α -CH, 1H, tổng cộng 7H, Tính được 7H); 3,0 (m, ϵ -CH₂), 2,93 (m, ϵ -CH₂) và 2,79 (b, ϵ -CH₂, tổng cộng 15H, Tính được 14H); 1,7 (br, β,γ,δ -CH₂), 1,5 (br, β,γ,δ -CH₂), 1,57 (m, β,γ,δ -CH₂) và 1,25 (br, β,γ,δ -CH₂ tổng cộng 45H, Tính được 42H). MS (ESI +ve) tìm thấy 541,4 [M+2H]²⁺; tính được đối với C₅₅H₉₉N₁₅O₇ [M+2H]²⁺ 541,2.

BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆

Bổ sung dung dịch của α,ϵ -(t-Boc)₂-(L)-lysine p-nitrophenol este (1,89 g, 4,05 mmol) trong DMF (25 ml) vào dung dịch của BHALys [Lys]₄[NH₂TFA]₈ (644 mg, 0,32 mmol) và triethylamin (0,72 ml, 5,2 mmol) trong DMF (25 ml) và để phản ứng có khuấy qua đêm dưới khí argon. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá/nước (500 ml) sau đó lọc và làm khô chất rắn đã được thu gom qua đêm dưới chân không. Rửa kỹ chất rắn đã được làm khô bằng axetonitril để tạo ra BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆ dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (0,82 g, 0,22 mmol) ở hiệu suất 68%. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,3 (m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,2 (br s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,48 (br, α -CH), 4,30 (br, α -CH) và 4,05 (br, α -CH, tổng cộng 16H Tính được 15H); 3,18 (br, ϵ -CH₂) và 3,02 (m, ϵ -CH₂ tổng cộng 31H, Tính được 30H); 1,9-1,4 (br, β,γ,δ -CH₂) và 1,47 (br s, tBu) tổng cộng for β,γ,δ -CH₂ và tBu 240H, Tính được 234H. MS (ESI+ve) tìm thấy 3509 [M+H-(Boc)₂]⁺ tính được đối với C₁₇₃H₃₀₆N₃₁O₄₃ [M+H-(Boc)₂]⁺ 3508,5; 3408 [M+H-(Boc)₃]⁺ tính được đối với C₁₆₈H₂₉₈N₃₁O₄₁ [M+H-(Boc)₃]⁺ 3408,4.

BHALys[Lys]₈[TFA]₁₆

Bổ sung từ từ dung dịch của TFA/DCM (1:1, 19 ml) vào huyền phù có khuấy của BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆ (800 mg, 0,22 mmol) trong DCM (25 ml). Chất rắn hòa tan, và khuấy dung dịch qua đêm dưới khí argon. Loại bỏ dung môi dưới chân không, và loại bỏ TFA dư bằng cách làm đông khô lặp đi lặp lại phần cặn, để tạo ra BHALys [Lys]₈[TFA]₁₆ dưới dạng chất khô lạnh màu trắng nhò (848 mg, 0,22 mmol) ở hiệu suất 100%. ¹H NMR (D₂O) δ 7,3 (br m, 10H, Ph Tính được 10H); 6,08 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,3 (m, α -CH), 4,18 (m, α -CH), 4,0 (m, α -CH) và 3,89 (m, α -CH, tổng cộng 16H, Tính được 15H); 3,18 (br, ϵ -CH₂) và 2,94 (m, ϵ -CH₂ tổng cộng 32H, Tính được 30H); 1,9 (m, β,γ,δ -CH₂), 1,68 (m, β,γ,δ -CH₂) và 1,4 (m, β,γ,δ -CH₂ tổng cộng 99H, Tính được 90H). MS (ESI +ve) tìm thấy 2106 [M+H]⁺ tính được đối với C₁₀₃H₁₉₄N₃₁O₁₅ [M+H]⁺ 2106,9.

BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂

Bổ sung dung dịch của α,ϵ -(t-Boc)₂-(L)-lysine p-nitrophenol este (1,89 g, 4,05 mmol) trong DMF (25 ml) vào dung dịch của BHALys [Lys]₈[TFA]₁₆ (644 mg, 0,32 mmol) và triethylamin (0,72 ml, 5,2 mmol) trong DMF (25 ml) và để phản ứng có khuấy qua đêm dưới khí argon. Rót phản ứng lên trên nước đá/nước

(500 ml) sau đó lọc và làm khô chất rắn đã được thu gom qua đêm dưới chân không. Rửa kỹ chất rắn đã được làm khô bằng axetonitril để tạo ra BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂ dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,82 g, 0,22 mmol) ở hiệu suất 68%.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7,28 (m, 9H, Ph Tính được 10H); 6,2 (br s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,53 (br, α-CH), 4,32 (br, α-CH) và 4,05 (br, α-CH, tổng cộng 35H, Tính được 31H); 3,18 (br, ε-CH₂) và 3,04 (m, ε-CH₂ tổng cộng 67H, Tính được 62H); 1,9-1,5 (br, β,γ,δ-CH₂) và 1,47 (br s, tBu) tổng cộng đối với β,γ,δ-CH₂ và tBu 474H Calc, 474H. MS (ESI+ve) tìm thấy 6963 [M+H-(Boc)₄]⁺ tính được đối với C₃₃₉H₆₁₀N₆₃O₈₇ [M+H-(Boc)₄]⁺ 6960,9; 6862 [M+H-(Boc)₅]⁺ tính được đối với C₃₃₄H₆₀₄N₆₃O₈₅ [M+H-(Boc)₅]⁺ 6860,8.

BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂

Bổ sung từ từ dung dịch của TFA/DCM (1:1, 19 ml) vào huyền phù có khuấy của BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂ (800mg, 0,11 mmol) trong DCM (25 ml). Chất rắn hòa tan, và khuấy dung dịch qua đêm dưới khí argon. Loại bỏ dung môi dưới chân không, và loại bỏ TFA dư bằng cách làm đông khô lặp đi lặp lại phần cặn, để tạo ra BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂ dưới dạng chất khô lạnh màu trắng nhờ (847 mg, 0,11mmol) ở hiệu suất 100%. ¹H NMR (D₂O) δ 7,3 (br m, 11H, Ph Tính được 10H); 6,06 (s, 1H, CH-Ph₂ Tính được 1H); 4,3 (m, α-CH), 4,19 (m, α-CH), 4,0 (m, α-CH) và 3,88 (m, α-CH, tổng cộng 35H, Tính được 31H); 3,15 (br, ε-CH₂) và 2,98 (m, ε-CH₂ tổng cộng 69H, Tính được 62H); 1,88 (m, β,γ,δ-CH₂), 1,7 (m, β,γ,δ-CH₂) và 1,42 (m, β,γ,δ-CH₂ tổng cộng 215H, Tính được 186H). MS (ESI+ve) tìm thấy 4158 [M+H]⁺ tính được đối với C₁₉₉H₃₈₆N₆₃O₃₁ [M+H]⁺ 4157,6

HO-Lys(α-BOC)(ε-PEG₂₁₀₀)

Bổ sung DIPEA (0,37 ml, 2,10 mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá của NHS-PEG₂₁₀₀ (2,29 g, 1,05 mmol) và N-α-t-BOC-L-lysin (0,26 g, 1,05 mmol) trong DMF (20 ml). Để hỗn hợp có khuấy ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó lọc chất rắn còn lại bất kỳ (0,45 μm PALL acrodisc) trước khi loại bỏ dung môi trong chân không. Hấp thụ phần cặn trong ACN/H₂O (1:3, 54 ml) và tinh chế bằng PREP HPLC (Waters XBridge C18, 5 μm, 19 x 150 mm,

từ 25 đến 32% ACN (5-15 phút), từ 32 đến 60% ACN (từ 15 đến 20 phút), không có chất đệm, 8 ml/phút, RT = 17 phút), tạo ra 1,41 g (56%) của HO-

Lys(BOC)(PEG₂₁₀₀). ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,96-4,09 (m, 1H), 3,34-3,87 (m, 188H); 3,32 (s, 3H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,28-1,88 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

BHALys[Lys]₃₂[α-BOC]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₃₂

Bổ sung DIPEA (0,86 ml, 4,86 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂ (0,19 g, 24 μmol) trong DMF (20 ml). Sau đó bổ sung từng giọt hỗn hợp này vào hỗn hợp có khuấy của PyBOP (0,62 g, 1,20 mmol) và Lys(BOC)(PEG₂₁₀₀) (2,94 g, 1,20 mmol) trong DMF (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để hỗn hợp phản ứng có khuấy qua đêm, sau đó pha loãng bằng nước (200 ml). Đưa hỗn hợp trong nước đi lọc entramate (màng 5 k, 20 l nước). Làm khô lạnh chất không thấm qua, tạo ra 1,27 g (73%) dendrime mong muốn. HPLC (C8 XBridge, 3 x 100 mm, Gradient: 5% ACN (0-1 phút), 5-80% ACN/H₂O) (1-7 phút), 80% ACN (7-12 phút), 80-5% ACN (12-13 phút), 5% ACN (13-15 phút), 214 nm, 0,1% TFA) R_f (phút) = 8,52. ¹H-nmr (300MHz, D₂O) δ (phần triệu): 1,10-2,10 (m, Lys CH₂ (β, γ, δ) và BOC, 666H), 3,02-3,36 (m, Lys CH₂ (ε), 110H), 3,40 (s, PEG-OMe, 98H), 3,40-4,20 (m, PEG-OCH₂, 5750H + Lys CH bề mặt, 32H), 4,20-4,50 (m, Lys, CH bên trong 32H), 7,20-7,54 (m, BHA, 8H). ¹H NMR chỉ ra xấp xỉ 29 PEG.

BHALys[Lys]₃₂[α-TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₃₂

Khuấy 1,27 g (17,4 μmol) BHALys[Lys]₃₂[α-BOC]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₃₂ trong TFA/DCM (1:1, 20 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không, sau đó hấp thụ phần cặn trong nước (30 ml). Sau đó cô hỗn hợp. Lặp lại quy trình này hai lần nữa trước khi làm khô lạnh, tạo ra 1,35 g (106%) sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu nhớt. HPLC (C8 XBridge, 3 x 100 mm, Gradient: 5% ACN (0-1 phút), 5-80% ACN/H₂O) (1-7 phút), 80% ACN (7-12 phút), 80-5% ACN (12-13 phút), 5% ACN (13-15 phút), 214 nm, 0,1% TFA) R_f (phút) = 8,51. ¹H-nmr (300MHz, D₂O) δ (phần triệu): 1,22-2,08 (Lys CH₂ ((β, γ, δ), 378H), 3,00-3,26 (Lys CH₂ (ε), 129H), 3,40 (PEG-

OMe, 96H), 3,45-4,18 (PEG-OCH₂, 5610H + Lys CH bề mặt, 32H), 4,20-4,46 (Lys, CH bên trong, 33H), 7,24-7,48 (8H, BHA). ¹H NMR chỉ ra xấp xỉ 29 PEG.

Xác định đặc điểm của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG_{~2000}]₃₂†

Bảng 6 minh họa các mẻ khác nhau của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG_{~2000}]₃₂‡ được sử dụng trong các Ví dụ 5-9 dưới đây, mà có chiều dài PEG khác biệt nhỏ. Số lượng thực tế của chuỗi PEG trên dendrime cũng được tính bằng NMR proton.

Bảng 6. Các mẻ khác nhau của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG_{~2000}]₃₂‡

Mẻ	Quy mô	Chiều dài PEG từ CoA (Da)	Số lượng của PEG (x) trên BHALys[Lys] ₃₂ [α-NH ₂ .TFA] ₃₂ [ε-PEG _{~2000}] _x (từ NMR proton*)	MW ước tính** (kDa)
1	101 mg	2200	29	75,7
2	98 mg	2200	29	75,7
3	74,8 g	2100	29	72,8
4	137 mg	2200	29	75,7
5	1,19 g	2100	31	77,0
6	18,98 g	2100	29	72,8

* Số lượng của PEG được tính từ NMR proton. Đối với mẻ 1: Số lượng của PEG = Số lượng (kết hợp) của proton trong vùng PEG của NMR (3,4-4,2 phần triệu) / Số lượng trung bình (bình quân) của proton trong mỗi chuỗi PEG (CoA PEG/44Da x 4H)

$$= 5706\text{H} / (2200/44 \times 4)$$

$$= 28,53 \text{ (xấp xỉ 29 đơn vị PEG)}$$

**Khối lượng phân tử được ước tính bằng cách cộng MW của các thành phần khác nhau. Đối với mẻ 1:

$$\text{Tổng MW} = \text{Mw của dendrime} + \text{Mw của TFA} + \text{Mw của PEG}$$

$$= \text{BHALys[Lys]}_{32} + 32(\text{TFA}) + 29(\text{PEG})$$

$$= 8,258 + 3,648 + 63800$$

= ~75,7 kDa

NMR proton đối với các mẻ khác nhau của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG~₂₀₀₀]_{32†} được trình bày trong Bảng 7:

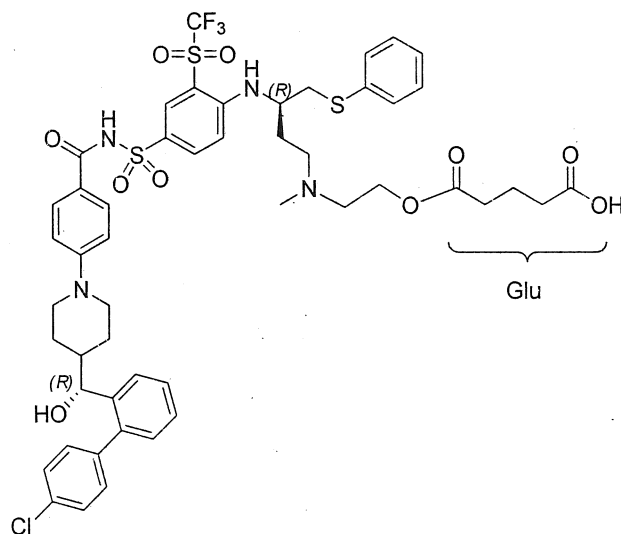
Bảng 7. Dữ liệu NMR proton đối với các mẻ khác nhau của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG~₂₀₀₀]_{32†}

Mẻ	Quy mô	NMR proton của BHALys[Lys] ₃₂ [α-NH ₂ .TFA] ₃₂ [ε-PEG~ ₂₀₀₀] _x
1	101 mg	1,22-2,08 (Lys CH ₂ (β□χ□δ□, 378H), 3,00-3,26 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3,40 (PEG-OMe, 96H), 3,45-4,18 (PEG-OCH ₂ , 5610H + Lys CH bề mặt, 32H), 4,20-4,46 (Lys, CH bên trong, 33H), 7,24-7,48 (8H, BHA).
2	98 mg	Như đối với mẻ 1
3	74,8 g	1,02-2,18 (Lys CH ₂ (β□χ□δ□, 378H), 2,94-3,36 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3,41 (PEG-OMe, 93H), 3,45-4,18 (PEG-OCH ₂ , 5432H + Lys CH bề mặt, 32H), 4,18-4,50 (Lys, CH bên trong, 32H), 7,12-7,64 (9H, BHA).
4	137 mg	Như đối với mẻ 1
5	1,19 g	1,02-2,16 (Lys CH ₂ (β□χ□δ□, 378H), 2,93-3,36 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3,41 (PEG-OMe, 101H), 3,45-4,18 (PEG-OCH ₂ , 5908H + Lys CH bề mặt, 32H), 4,18-4,50 (Lys, CH bên trong, 33H), 7,21-7,54 (9H, BHA).
6	18,98 g	Như đối với mẻ 3

Ví dụ 5: Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α-Glu-Hợp chất A]_{32†}[ε-PEG₂₂₀₀]_{32†}

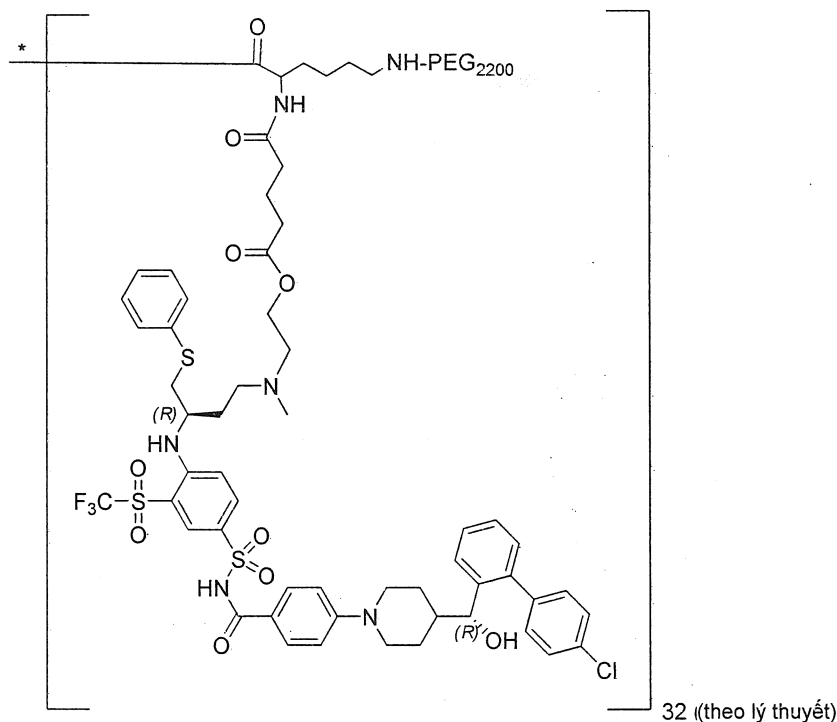
Lưu ý: 32† dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm α-amino trên dendrime sẵn sàng để thế bằng Glu-Hợp chất A. Số lượng trung bình thực tế của nhóm Glu-Hợp chất A gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 10). 32‡ dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm ε-amino trên dendrime sẵn sàng để thế bằng PEG₂₂₀₀. Số lượng trung bình thực tế của nhóm PEG₂₂₀₀ gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 4, Mẻ 1).

Điều chế Glu-Hợp chất A



Bổ sung glutaric anhydrit (29 mg, 0,25 mmol), DMAP (26 mg, 0,21 mmol) và DIPEA (93 μ l, 0,53 mmol) vào huyền phù được khuấy từ của Hợp chất A (200 mg, 0,21 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù hòa tan nhanh và để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm glutaric anhydrit trong 24 giờ tiếp theo đến khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành >80% bằng HPLC. Sau đó loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μ M, 30 x 150 mm, 60-80% ACN/nước (5-40 phút), 0,1% TFA, RT = 22 phút) tạo ra 117 mg (52%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (C18, Gradient: 50-60% ACN/H₂O (1-10 phút), 60% ACN (10-11 phút), 60-50% ACN (11-13 phút), 50% ACN (13-15 phút), axit formic 0,1%, 0,4 ml/phút, R_f (phút) = 6,30. ESI (+ve) quan sát thấy $[M + H]^+ = 1059$. Được tính đối với C₅₀H₅₄ClF₃N₄O₁₀S₃ = 1058,26 Da. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,65-1,40 (m, 4H), 1,70-2,30 (m, 6H), 2,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,5Hz, 2H), 2,65 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,14-3,29 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 3H), 3,38-3,52 (m, 3H), 3,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,9Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 3H), 6,80-6,96 (m, 3H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09-7,24 (m, 4H), 7,26-7,46 (m, 8H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 9,3, 2,1Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α -Glu-Hợp chất A]₃₁[ϵ -PEG₂₂₀₀]₂₉



* = BHALys[Lys]₁₆

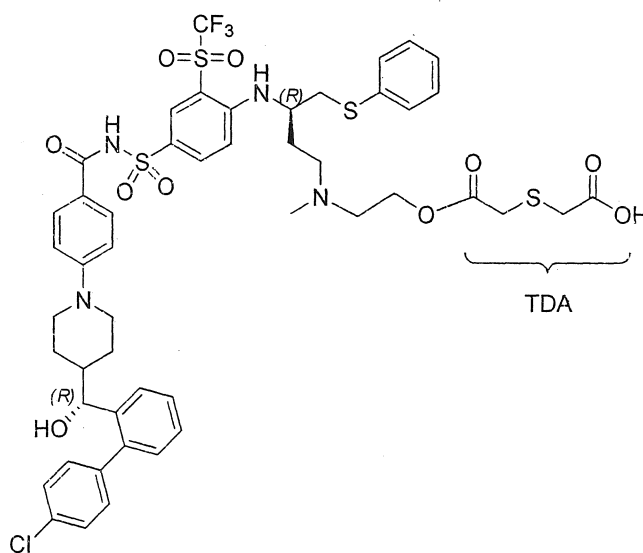
Bổ sung hỗn hợp của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₂₀₀]₂₉ (99 mg, 1,32 μmol, Mẻ 1 của Ví dụ 4) và NMM (23 μl, 0,21 mmol), cũng trong DMF (2 ml) vào hỗn hợp được khuấy từ của hợp chất A-Glu (67 mg, 63 μmol) và PyBOP (33 mg, 63,3 μmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ chất dễ bay hơi và tinh chế phần cặn bằng sắc ký loại trừ kích thước (sephadex, LH20, MeOH). Kết hợp và cô các phân đoạn thích hợp, như đánh giá bằng HPLC. Sau đó hấp thụ phần cặn trong nước, lọc (0,22 μm) và làm khô lạnh, tạo ra 101 mg (73%) nguyên liệu mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 10,18. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,65-2,08 (m, 585H), 2,10-2,50 (m, 144H), 2,50-2,80 (m, 71H), 2,82-3,02 (m, 80H), 3,04-3,27 (m, 137H), 3,35 (s, 108H), 3,40-4,06 (m, 5824H), 4,08-4,62 (m, 181H), 6,54-8,40 (m, 632H).

Ví dụ 6: Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α-TDA-Hợp chất A]_{32†}[ε-PEG_{2100, 2200}]_{32‡}

Lưu ý: 32† dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm α-amino trên dendrime sẵn sàng để thế bằng TDA-Hợp chất A. Số lượng trung bình thực tế của

nhóm TDA-Hợp chất A gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 10). 32± dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm ε-amino trên dendrime sẵn sàng để thế bằng PEG_{2100, 2200}. Số lượng trung bình thực tế của nhóm PEG_{2100, 2200} gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 4, Mẻ 2 và Mẻ 3).

Điều chế TDA-Hợp chất A



Bổ sung thiodiglycolic anhydrit (TDA, 10 mg, 74,1 μmol) và DIPEA (33 μl, 185 μmol) vào huyền phù được khuấy từ của Hợp chất A (70 mg, 74,1 μmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù hòa tan nhanh và để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm thiodiglycolic anhydrit trong 24 giờ tiếp theo đến khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành >80% bằng HPLC. Sau đó loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μM, 30 x 150 mm, 60-80% ACN/nước (5-40 phút), 0,1% TFA, RT = 22 phút) tạo ra 63 mg (70%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (C18, Gradient: 50-60% ACN/H₂O (1-10 phút), 60% ACN (10-11 phút), 60-50% ACN (11-13 phút), 50% ACN (13-15 phút), axit formic 0,1%, 0,4 ml/phút, R_f (phút) = 7,33. ESI (+ve) quan sát thấy [M + H]⁺ = 1077. Được tính đối với C₄₉H₅₂ClF₃N₄O₁₀S₄ = 1076,22 Da. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,87-1,04 (m, 1H), 1,08-1,36 (m, 3H), 1,71-1,90 (m, 1H), 1,96-2,40 (m, 3H), 2,64 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,46-

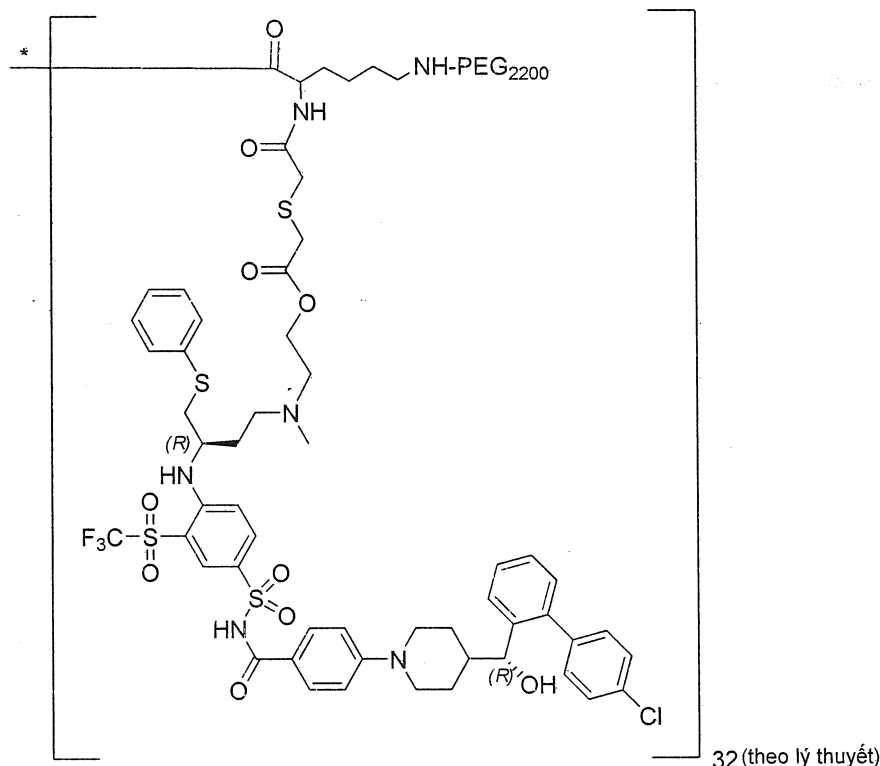
3,55 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,08-7,46 (m, 13H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 9,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Phương pháp điều chế khác

Nạp Hợp chất A (25,50g, $2,70 \times 10^{-2}$ mol) và TDA (4,81g, $3,64 \times 10^{-2}$ mol, 1,35 đương lượng) vào bình phản ứng 3 cổ lắp với bộ dò nhiệt độ bên trong và phễu nhỏ giọt cân bằng áp suất dưới khí N_2 . Cho DCM (255 ml, 10 thể tích) vào, và làm lạnh huyền phù thu được xuống -10°C . Cho TEA 0,29M trong DCM, (100 ml, $3,77 \times 10^{-2}$ mol, 1,4 đương lượng) vào trong thời gian 40 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở -10°C . Lấy đối chứng trong quá trình phản ứng (IPC) hàng giờ. Phản ứng được cho là hoàn thành khi Hợp chất A $<10\%$ diện tích bằng HPLC (thường là 4,5 giờ sau khi kết thúc việc bổ sung). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (1,66 l, 65 thể tích) và rửa ba lần bằng dung dịch nước muối đệm photphat (PBS) trong nước (1,02 l, 40 thể tích). Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ (100 g, 5% khối lượng/thể tích), tạo ra chất rắn màu vàng nhạt sau khi cô trong chân không (0,2 bar, 25°C) qua đêm (thường là 24,5 g, hiệu suất 85%, 86,83% bằng HPLC).

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α -TDA-Hợp chất A]₃₂[ϵ -PEG_{2100, 2200}]₃₂†

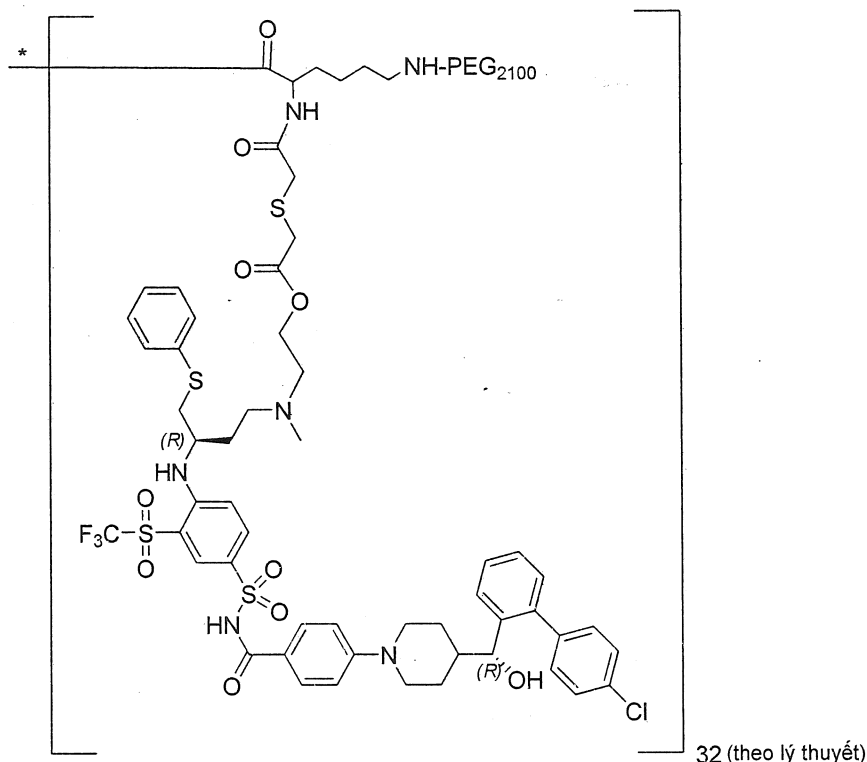
Phương pháp điều chế quy mô nhỏ



* = BHALys[Lys]16

Bổ sung hỗn hợp của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₂₀₀]₂₉ (97 mg, 1,28 μmol, Mẽ 2 của Ví dụ 4) và NMM (27 μl, 0,24 mmol), cũng trong DMF (2 ml) vào hỗn hợp được khuấy từ của hợp chất A-TDA (62 mg, 58 μmol) và PyBOP (30 mg, 58 μmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ chất dễ bay hơi và tinh chế phân cận bằng sắc ký loại trừ kích thước (sephadex, LH20, MeOH). Kết hợp và cô các phân đoạn thích hợp, như đánh giá bằng HPLC. Sau đó hấp thụ phân cận trong nước, lọc (0,22 μm) và làm khô lạnh, tạo ra 98 mg (72%) nguyên liệu mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 10,24. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,62-2,33 (m, 589H), 2,37-2,69 (m, 87H), 2,69-2,92 (m, 98H), 2,94-3,27 (m, 202H), 3,35 (s, 113H), 3,37-4,10 (m, 5781H), 4,10-4,70 (m, 154H), 6,50-8,45 (m, 661H).

Phương pháp điều chế khác (quy mô lớn)



* = BHALys[Lys]₁₆

Bổ sung DMF (495 ml, 16,5 thể tích) vào BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₂₉, (30,6 g, 3,82 x 10⁻⁴ mol, Mê 3 của Ví dụ 4) và hợp chất A-TDA (19,01 g, 1,53 x 10⁻² mol, 40 đương lượng) dưới khí N₂. Cho NMM (8,06 ml, 7,33 x 10⁻² mol, 192 đương lượng) vào, và làm ấm phản ứng lên 30°C để hỗ trợ sự hòa tan (xấp xỉ 10 phút). Sau đó làm nguội hỗn hợp trở lại 20°C và cho PyBOP (9,20 g, 1,68 x 10⁻² mol, 44 đương lượng) vào trong hai phần bằng nhau. Việc theo dõi đối chứng trong quá trình phát hiện ra sự hoàn thành phản ứng sau 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ACN (495 ml, 16,5 thể tích), lọc qua phễu thiêu kết và cho vào 10 thể tích lọc tuần hoàn không đổi (600 ml, ACN) của sự siêu lọc (Merck Millipore Pellicon 3, catxet 2 x 0,11 m²), duy trì áp suất xuyên màng (TMP) bằng 18 PSI và 48 l/m²/giờ (LMH). Cô dưới áp suất giảm (45°C, 0,2 bar; trong 30 phút), và làm khô ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ nữa tạo ra 45,7 g sản phẩm đã tinh chế (Mê A) dưới dạng sirô màu vàng đậm. Lặp lại quy trình này để tạo ra 46,8g nữa của nguyên liệu (Mê B).

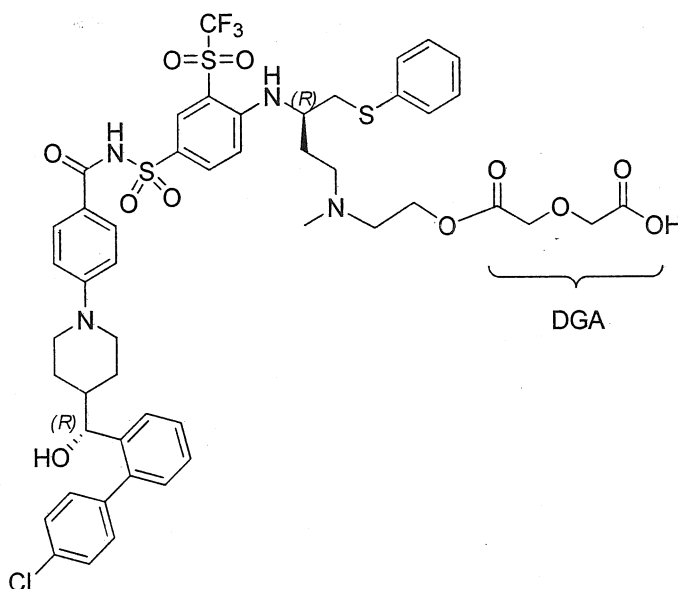
Hấp thụ hai mê (Mê A và Mê B) riêng lẻ trong THF (4,7 thể tích) và làm ấm lên 35-40°C đến khi hoàn thành việc hòa tan (10 phút). Bổ sung MTBE (1,8 l, 19,5 thể tích) vào bình đáy tròn 3 cổ riêng rẽ, có lắp với nhiệt kế bên trong, phễu

nhỏ giọt cân bằng áp suất và dụng cụ khuấy từ. Sau đó làm lạnh dung môi xuống 0°C với sự hỗ trợ của bể nước đá bên ngoài. Nạp dung dịch THF kết hợp của Mẽ A và Mẽ B vào phễu nhỏ giọt khi đạt đến nhiệt độ môi trường xung quanh, và cho từng giọt vào dung dịch có khuấy của MTBE trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C. Khi bắt đầu thấy vẩn đục, cấy mầm phản ứng bằng BHALys[Lys]₃₂[α-TDA-Hợp chất A]₂₇[ε-PEG₂₂₀₀]₂₉ rắn (0,95 g, 1% khối lượng/khối lượng tương quan với Mẽ A và Mẽ B đầu vào) và việc bổ sung tiếp tục lại, kết thúc sau 30 phút. Sự kết tinh được để cho chín muồi trong 60 phút, trước khi được chuyển vào bộ lọc chân không Buchner (đường kính 160 mm) dưới N₂ (kết thúc sau 15 phút). Rửa bánh lọc hai lần bằng 5 thể tích MTBE (300 ml mỗi lần rửa) và hút đến khô (dưới N₂) kết thúc sau tổng cộng 30 phút. Chuyển bánh lọc vào lò chân không trong đó việc làm khô diễn ra ở nhiệt độ 40°C, 0,2 bar đến khi đạt được khối lượng không đổi (24 giờ), tạo ra bột màu trắng chảy tự do trong 74,8 g (hiệu suất 105%). HPLC (C8 Phenomenix Aeris, 2,1 x 100 mm, Gradient: 5% ACN (0-1 phút), 5-45% ACN/H₂O) (1-2 phút), 45-60% ACN (2-8 phút), 60% ACN (8-10 phút), 60-90% ACN (10-10,1 phút), 90% ACN (10,1-12 phút), 90-5% ACN (12-15 phút), 5% ACN (15-20 phút), 272 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 14,92. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,40-2,30 (m, 589H), 2,31-2,79 (m, 154H), 2,81-3,29 (m, 263H), 3,35 (s, 116H), 3,36-4,10 (m, 5924H), 4,13-4,62 (m, 151H), 6,28-8,52 (m, 622H). ¹⁹F-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: -106,9 phần triệu (3,81 mg, FBA, đặt sự kết hợp đến 100), -79,0 phần triệu (21,4 mg dendrime, 62,80). Việc này tạo ra 5,36 mg Hợp chất A (hoặc 25,1% tải lượng).

Ví dụ 7: Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α-DGA-Hợp chất A]_{32†}[ε-PEG₂₂₀₀]_{32‡}

Lưu ý: 32† dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm α-amino sẵn sàng để thế bằng DGA-Hợp chất A. Số lượng trung bình thực tế của nhóm DGA-Hợp chất A gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 10). 32‡ dùng để chỉ số lượng lớn nhất theo lý thuyết của nhóm ε-amino sẵn sàng để thế bằng PEG₂₂₀₀. Số lượng trung bình thực tế của nhóm PEG₂₂₀₀ gắn vào BHALys[Lys]₃₂ được xác định bằng cách thí nghiệm bằng ¹H NMR (xem Ví dụ 4, Mẽ 4).

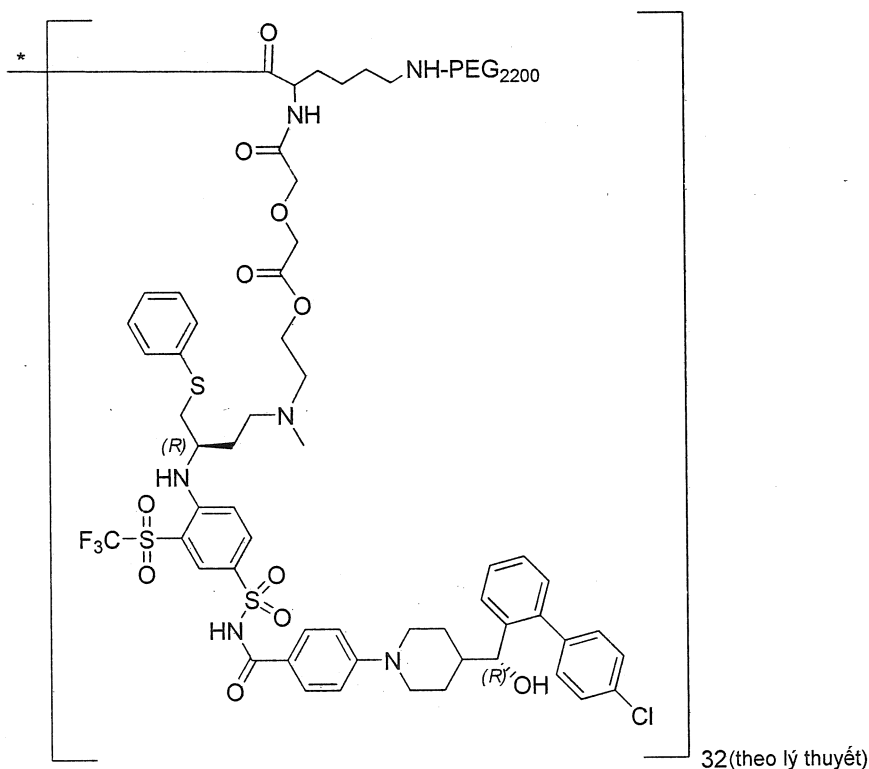
Điều chế DGA-Hợp chất A



Bổ sung diglycolic anhydrit (9,6 mg, 81,5 μmol) và DIPEA (36 μl , 200 μmol) vào huyền phù được khuấy từ của Hợp chất A (77 mg, 81,5 μmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù hòa tan nhanh và để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm diglycolic anhydrit trong 24 giờ tiếp theo đến khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành >80% bằng HPLC. Sau đó loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μM , 30 x 150 mm, 60-80% ACN/nước (5-40 phút), 0,1% TFA, RT = 22 phút) tạo ra 76 mg (87%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (C18, Gradient: 50-60% ACN/H₂O (1-10 phút), 60% ACN (10-11 phút), 60-50% ACN (11-13 phút), 50% ACN (13-15 phút), axit formic 0,1%, 0,4 ml/phút, R_f (phút) = 5,93. ESI (+ve) quan sát thấy $[M + H]^+ = 1061$. Được tính đối với C₄₉H₅₂ClF₃N₄O₁₁S₃ = 1060,24 Da.

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,86-1,04 (m, 1H), 1,08-1,32 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 1H), 2,65 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,7Hz, 1H), 3,99-4,15 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,42 (j, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45-4,54 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,3Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,3Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,26-7,47 (m, 7H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 9,0, 2,1Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α -DGA-Hợp chất A]₃₂[ϵ -PEG₂₂₀₀]₃₂



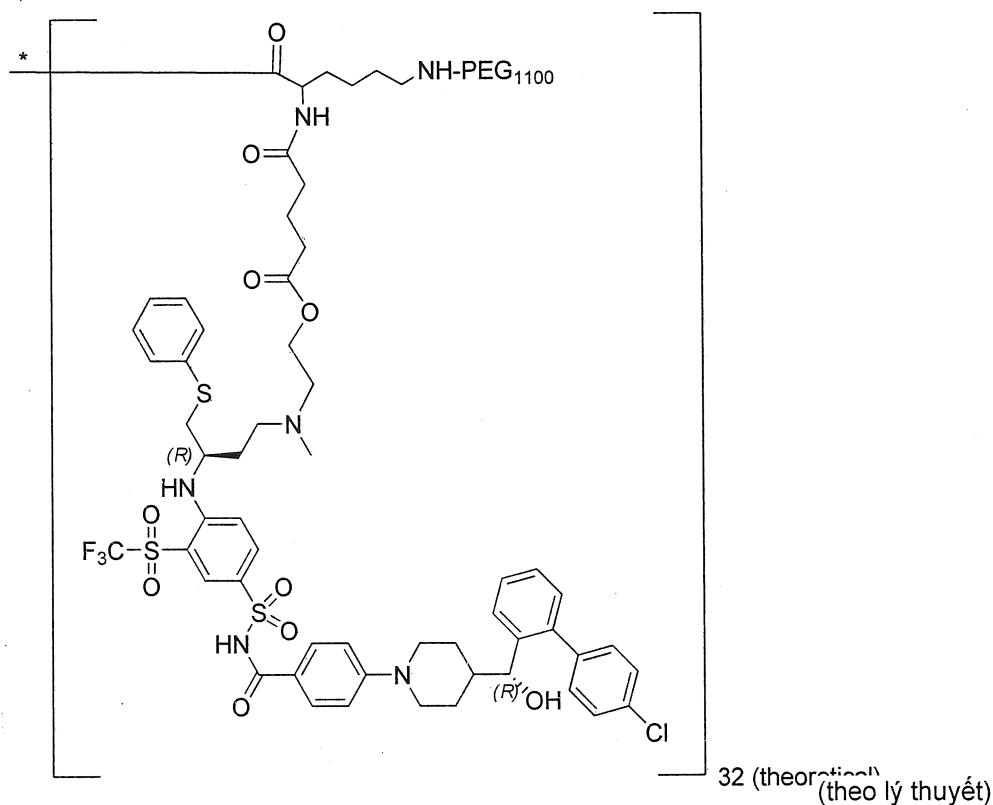
* = BHALys[Lys]₁₆

Bổ sung hỗn hợp của BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG₂₂₀₀]₂₉ (112 mg, 1,49 μ mol, M₄ của Ví dụ 4) và NMM (31 μ l, 0,29 mmol), cũng trong DMF (2 ml) vào hỗn hợp được khuấy từ của hợp chất A-DGA (76 mg, 72 μ mol) và PyBOP (37 mg, 72 μ mol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ chất dễ bay hơi và tinh chế phân cận bằng sắc ký loại trừ kích thước (sephadex, LH20, MeOH). Kết hợp và cô các phân đoạn thích hợp, như đánh giá bằng HPLC. Sau đó hấp thụ phân cận trong nước, lọc (0,22 μ m) và làm khô lạnh, tạo ra 137 mg (88%) nguyên liệu mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 10,23. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,58-2,26 (m, 834H), 2,28-2,72 (m, 154H), 2,74-3,28 (m, 245H), 3,35 (s, 101H), 3,37-4,02 (m, 5824H), 4,04-4,68 (m, 272H), 6,46-8,54 (m, 652H).

Ví dụ 8: Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α-Glu-Hợp chất A]_{32†}[ε-PEG₁₁₀₀]_{32‡}

Lưu ý: 32† dùng để chỉ số lượng theo lý thuyết của nhóm α-amino trên dendrime sẵn sàng để thế bằng Glu-Hợp chất A. 32‡ dùng để chỉ số lượng lớn nhất theo lý thuyết của nhóm ε-amino sẵn sàng để thế bằng PEG₁₁₀₀.

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α-Glu-Hợp chất A]_{32†}[ε-PEG₁₁₀₀]_{32‡}



* = BHALys[Lys]₁₆

Bổ sung hỗn hợp của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₁₁₀₀]_{32#} (57 mg, 1,20 μmol) và NMM (25 μl, 0,23 mmol), cũng trong DMF (2 ml) vào hỗn hợp được khuấy từ của hợp chất A-Glu (57 mg, 54 μmol) và PyBOP (28 mg, 54 μmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ chất dễ bay hơi và tinh chế phân cận bằng sắc ký loại trừ kích thước (sephadex, LH20, ACN). Kết hợp và cô các phân đoạn thích hợp, như đánh giá bằng HPLC. Sau đó hấp thụ phân cận trong nước, lọc (0,22 μm) và làm khô lạnh, tạo ra 72 mg (78%) nguyên liệu mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 10,40. ¹H-NMR (300MHz,

Bổ sung DIPEA (24 μ l, 0,14 mmol), NMM (72 μ l, 0,66 mmol) và 4-metylmorpholin-2,6-dion (33 mg, 0,26 mmol) vào huyền phù được khuấy từ của Hợp chất A (200 mg, 0,21 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù hòa tan nhanh và để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm 4-metylmorpholin-2,6-dion trong 24 giờ tiếp theo đến khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành >80% bằng HPLC. Sau đó loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phân cặn bằng HPLC điều chế (BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μ M, 30 x 150 mm, 50-70% ACN/nước (5-40 phút), 0,1%

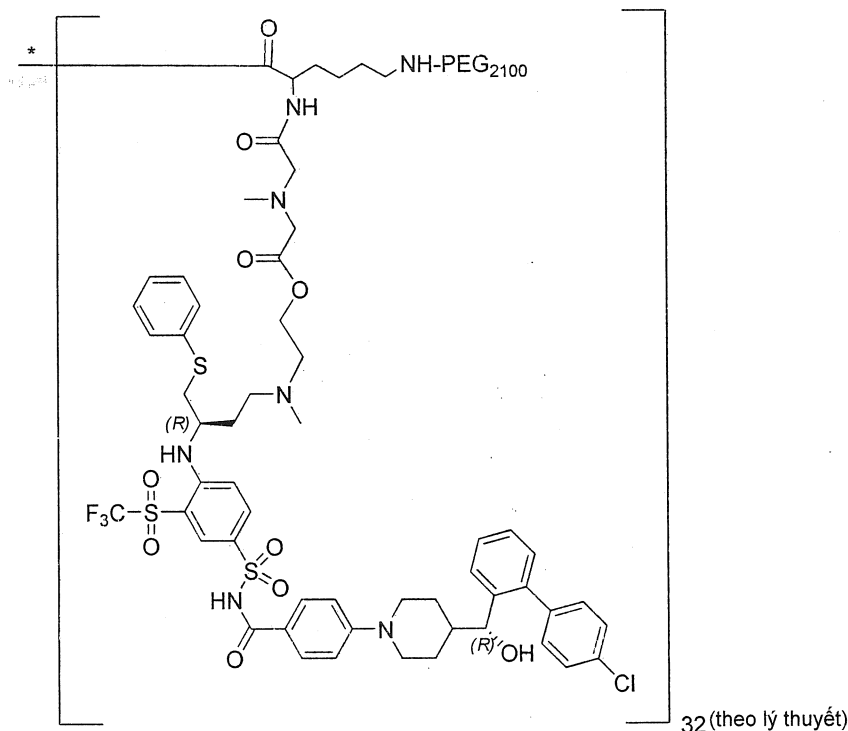
TFA, RT = 23 phút) tạo ra 190 mg (84%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (C18, Gradient: 50-60% ACN/H₂O (1-10 phút), 60% ACN (10-11 phút), 60-50% ACN (11-13 phút), 50% ACN (13-15 phút), axit formic 0,1%, 0,4 ml/phút, Rf (phút) = 2,55. ESI (+ve) quan sát thấy $[M + H]^+ = 1074$. Được tính đối với C₅₀H₅₅ClF₃N₅O₁₀S₃ = 1073,28 Da. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,86-1,07 (m, 1H), 1,08-1,37 (m, 2H), 1,72-1,88 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,66 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,72 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,03-4,15 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,54-4,64 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,26-7,47 (m, 8H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Phương pháp điều chế khác

Nạp hợp chất A (28,00 g, $2,96 \times 10^{-2}$ mol) và 4-metylmorpholin-2,6-đion (7,24 g, $5,33 \times 10^{-2}$ mol, 1,80 đương lượng) vào bình phản ứng 3 cổ có bộ dò nhiệt độ bên trong và phễu nhỏ giọt cân bằng áp suất, dưới khí N₂. Cho DCM (250 ml, 9 thể tích) vào, và làm lạnh huyền phù thu được xuống 0 °C. Bỏ sung từng giọt TEA (6,25 ml, $4,44 \times 10^{-2}$ mol, 1,5 đương lượng) trong DCM (50 ml, 1,8 thể tích) trong khoảng thời gian 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở 0 °C. Lấy các đối chứng trong quá trình phản ứng hàng giờ. Phản ứng được cho là hoàn thành khi Hợp chất A là <10% theo diện tích đỉnh (thường là 4,5 giờ sau khi kết thúc việc bổ sung). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (1,40 l, 50 thể tích) và rửa hai lần bằng Na₂CO₃ trong nước 1,6 M (1,60 l, 50 thể tích). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ (90 g, 5% khối lượng/thể tích), lọc qua phễu thủy tinh thiêu kết và rửa bằng DCM (100 ml, 5 thể tích) tạo ra chất rắn màu trắng nhờ sau khi cô trong chân không (0,2 bar, 30°C) (33,07 g, hiệu suất 95%, 90,6% bằng HPLC).

Điều chế BHALys[Lys]₃₂[α -MIDA-Hợp chất A]₃₂[ϵ -PEG2100]₃₂

Phương pháp điều chế quy mô nhỏ



* = BHALys[Lys]16

Bổ sung hỗn hợp của BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₃₁ (934 mg, 12,1 μmol, Mẻ 5 của Ví dụ 4) và NMM (255 μl, 2,32 mmol), cũng trong DMF (10 ml) vào hỗn hợp được khuấy từ của hợp chất A-MIDA (730 mg, 0,68 mmol) và PyBOP (353 mg, 0,68 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ chất dễ bay hơi và tinh chế phân cận bằng sắc ký loại trừ kích thước (sephadex, LH20, ACN). Kết hợp và cô các phân đoạn thích hợp, như đánh giá bằng HPLC. Sau đó hấp thụ phân cận trong nước, lọc (0,22 μm) và làm khô lạnh, tạo ra 1,19 g (92%) nguyên liệu mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format) R_f (phút) = 10,80. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 0,45-1,92 (m, 565H), 2,08-2,78 (m, 228H), 2,79-3,00 (m, 96H), 3,01-3,28 (m, 180H), 3,35 (s, 180H), 3,46-4,20 (m, 6164H), 4,20-4,68 (m, 139H), 6,40-8,52 (m, 680H).

Phương pháp điều chế khác (quy mô lớn)

Bổ sung DMF (225 ml, 16,5 thể tích) vào BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG₂₁₀₀]₂₉ (13,49 g, $1,72 \times 10^{-4}$ mol, M_n 6 của Ví dụ 4) và hợp chất A-MIDA (8,50 g, $6,87 \times 10^{-3}$ mol, 40,2 đương lượng) dưới khí N₂. Cho NMM (3,60 ml, $3,30 \times 10^{-2}$ mol, 192 đương lượng) vào, và làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 30-35°C để hỗ trợ sự hòa tan (xấp xỉ 5 phút). Sau đó làm nguội hỗn hợp trở lại 20°C, và cho PyBOP (4,13 g, $7,56 \times 10^{-3}$ mol, 44 đương lượng) vào trong hai phần bằng nhau. Việc theo dõi đối chứng trong quá trình phát hiện ra sự hoàn thành phản ứng sau 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ACN (225 ml, 16,5 thể tích), lọc qua phễu thiêu kết và cho vào 16 thể tích lọc tuần hoàn (không đổi) (200 ml, ACN) của sự siêu lọc (Merck Millipore Pellicon 3, catxet 0,11 m², 10kDa), duy trì áp suất xuyên màng (TMP) bằng 25 PSI và 44 l/m²/giờ (LMH). Cô dưới áp suất giảm (40°C, 0,2 bar; 60 phút), và làm khô ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ nữa tạo ra 23,5 g nguyên liệu đã tinh chế dưới dạng sirô màu da cam sáng. Hòa tan sirô trong THF (235 ml, 10 thể tích) ở nhiệt độ 35-40°C (10 phút) và lọc qua màng PTFE 47 mm, 0,45 micromet (Merck-Millipore Omnipore). Cô dịch lọc đến khi còn một nửa thể tích ban đầu của nó (100 ml, 4,3 thể tích), và nạp vào phễu nhỏ giọt cân bằng áp suất khi trở lại nhiệt độ môi trường xung quanh.

Nạp MTBE (400 ml, 19,5 thể tích) vào RBF 3 cổ lắp với bộ dò nhiệt độ bên trong, và làm lạnh xuống 0°C với sự hỗ trợ của bể nước đá bên ngoài dưới khí N₂. Khi đạt đến 0°C, việc bổ sung dendrime bắt đầu dừng lại sau 15 phút (nhiệt độ bên trong lớn nhất 5°C), trong khi tiếp tục khuấy trong 45 phút (ở nhiệt độ 0-5°C) để cho phép làm chín muối chất kết tủa. Chuyển hỗn hợp thu được vào bộ lọc chân không Buchner (đường kính 160 mm) dưới N₂, tạo ra bánh lọc ướt thứ nhất trong vòng 15 phút. Rửa bánh lọc hai lần bằng 5 thể tích MTBE (100 ml mỗi lần rửa) và hút đến khô (dưới N₂) kết thúc sau tổng cộng 15 phút. Chuyển bánh lọc vào lò chân không trong đó việc làm khô diễn ra ở (25°C, 0,2 bar) đến khi đạt được khối lượng không đổi (48 giờ), tạo ra bột màu trắng chảy tự do trong 18,98 g (hiệu suất 102%). HPLC (C8 Phenomenix Aeris, 2,1 x 100 mm, Gradient: 5% ACN (0-1 phút), 5-45% ACN/H₂O) (1-2 phút), 45-60% ACN (2-8 phút), 60% ACN (8-10 phút), 60-90% ACN (10-10,1 phút), 90% ACN (10,1-12 phút), 90-5% ACN (12-15 phút), 5% ACN (15-20 phút), 272 nm, 10 mM amoni format) Rf

(phút) = 14,94. ^1H -NMR (300MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 0,31-2,84 (m, 953H), 2,86-3,27 (m, 211H), 3,35 (s, 109H), 3,37-4,23 (m, 5734H), 4,24-4,64 (m, 95H), 6,26-8,41 (m, 632H). ^{19}F -NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : -107,1 phần triệu (3,64 mg, FBA, đặt sự kết hợp đến 100), -79,1 phần triệu (31,2 mg dendrime, 108,82). Việc này tạo ra 8,91 mg Hợp chất A (hoặc 28,6% tải lượng).

Ví dụ 10: Tải lượng thuốc Hợp chất A của dendrime

Tải lượng thuốc của Hợp chất A trong dendrime được điều chế trong các Ví dụ 5-9 ở trên được xác định bằng NMR.

% Tải lượng Hợp chất A theo ^1H NMR: Ước tính tải lượng Hợp chất A thông qua sự kết hợp của vùng thơm (6,5-8,5 phần triệu), mà là đại diện của Hợp chất A, so với vùng PEG (3,4-4,2 phần triệu) mà là đại diện của khung dendrime. Trong Ví dụ 5 được thể hiện trong bảng dưới đây, số lượng theo lý thuyết của proton đối với 32 nhóm Hợp chất A, cộng với BHA dư từ dendrime là 650H. Chỉ phát hiện thấy 631H, chỉ ra rằng chỉ 97% hoặc 31 trong số 32 vị trí được chiếm giữ bởi các phân tử Hợp chất A. Sau đó tính % Hợp chất A bằng cách lấy MW (Hợp chất A) nhân với 31, sau đó chia cho tổng MW của cấu trúc. Tức là tải lượng Hợp chất A = $(945 \times 31)/104,500 = 0,28$ (hoặc 28%).

% Tải lượng Hợp chất A theo ^{19}F NMR: Tính tải lượng Hợp chất A bằng cách thực hiện ^{19}F NMR của thể liên hợp bằng cách sử dụng nội chuẩn (axit 4-flobenzoic, FBA). Thường thực hiện thí nghiệm bằng cách cân chính xác khối lượng đã biết của dendrime và FBA vào lọ đơn lẻ. Sau đó hấp thụ nó trong DMSO, nghiền bằng siêu âm (2 phút) sau đó phân tích bằng NMR (100 lần quét, thời gian trễ 30 giây). Sau đó kết hợp các đỉnh FBA và dendrime và tính % Hợp chất A bằng cách sử dụng tỉ lệ mol (tỉ lệ mol 3:1 của hợp chất (3F) so với FBA (1F)).

Bảng 8. Tỉ lệ phần trăm tải lượng của Hợp chất A trên Lys dendrime

Ví dụ	Quy mô	Tải lượng Hợp chất A (%)	MW* (kDa)	Số lượng Hợp chất A trong mỗi dendrime
5	101 mg	28,2 (^1H NMR)	104,5	31

6	Quy mô nhỏ (98 mg)	28,6 (^1H NMR)	106,0	32
	Quy mô lớn (74,8 g)	25,1 (^{19}F NMR)	96,2	27
7	137 mg	28,8 (^1H NMR)	105,6	32
9	Quy mô nhỏ (1,19 g)	23,6 (^{19}F NMR)	99,7	25
	Quy mô lớn (18,98 g)	28,6 (^{19}F NMR)	101,6	31

* Tổng khối lượng phân tử có thể được ước tính bằng cách sử dụng MW ước tính của khung dendrime, MW Hợp chất A-cầu nối và % tải lượng Hợp chất A từ NMR. Tức là

Ví dụ như: $MW = MW \text{ khung dendrime} - 32(MW \text{ TFA}) / (100 - \text{tải lượng Hợp chất A} \% ((Mr \text{ Hợp chất A-cầu nối} - \text{nước}) / Mr \text{ Hợp chất A})) / 100$

$$= \frac{75700 - 3648}{100 - 28,2((1058 - 18)/945)) / 100}$$

$$= \frac{72052}{(100 - 28,2(1,10)) / 100}$$

$$= \frac{72052}{0,6898}$$

$$= \frac{72052}{0,6898}$$

$$= \frac{72052}{0,6898}$$

$$= \frac{72052}{0,6898}$$

$$= \sim 104,5 \text{ kDa}$$

Ví dụ 11: Nghiên cứu giải phóng *in vitro* trên dendrime (độ pH 7,4 trong PBS DMA 10%)

Quy trình:

1. Điều chế chất đệm PBS - PBS được điều chế bằng cách hòa tan 1 viên nén PBS (Sigma, P4417) trong 200 ml nước đã khử ion, tạo ra chất đệm photphat 0,01 M, kali clorua 0,0027M và 0,137M natri clorua ở độ pH 7,4, 37°C.

2. Điều chế hỗn hợp PBS/DMA 9:1 thể tích/thể tích bằng cách pha loãng 9 ml chất đệm PBS với 1 ml DMA.

3. Tạo ra dung dịch dendrime ở 1 mg/ml trong hỗn hợp PBS/DMA trong lọ HPLC 2 ml.

4. Theo dõi sự giải phóng của Hợp chất A ở nhiệt độ trong phòng bằng HPLC ở các khoảng cách thời gian 2 giờ

Phương pháp HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 243 nm, 10 mM amoni format).

Bảng 9a. Tỷ lệ phần trăm Hợp chất A được giải phóng (các Ví dụ 5-8)

	% Hợp chất A được giải phóng*			
	DGA PEG ₂₂₀₀	TDA PEG ₂₁₀₀	Glu PEG ₂₂₀₀	Glu PEG ₁₁₀₀
thời gian (giờ)	Ví dụ 7	Ví dụ 6	Ví dụ 5	Ví dụ 8
0	0	0	0	0
0,5	10,1	5,2	0,43	0,44
2,5	62,7	24,8	2,65	1,86
4,5	80	39,5	4,38	2,96
6,5	81	50	5,96	4,35

*Như đánh giá bằng cách so sánh diện tích dưới các đỉnh đối với Hợp chất A (8,6 phút) so với diện tích dưới đỉnh đối với dendrime (10,8 phút) bằng HPLC.

Bảng 9b. Tỷ lệ phần trăm Hợp chất A được giải phóng (Ví dụ 9)

	% Hợp chất A được giải phóng* [#]
	MIDA PEG ₂₁₀₀
thời gian (giờ)	Ví dụ 9
0	1,43
2	10,59
4	17,54
6	23,71

*Như đánh giá bằng cách so sánh diện tích dưới các đỉnh đối với Hợp chất A (8,6 phút) so với diện tích dưới đỉnh đối với dendrime (10,8 phút) bằng HPLC.

[#] Ví dụ 9 được chạy dưới dạng thí nghiệm riêng rẽ.

Ví dụ 12: Nghiên cứu giải phóng *in-vitro* trên dendrime (độ pH 4,5 trong axit xitric 0,1M)

Quy trình:

1. Điều chế dung dịch axit xitric 0,1 M (7,68 g axit xitric được pha loãng thành 400 ml bằng nước đã khử ion) và điều chỉnh độ pH về 4,5.

2. Tạo ra dung dịch dendrime ở 1 mg/ml trong dung dịch axit xitric trong lọ HPLC 2 ml.

3. Theo dõi sự giải phóng của Hợp chất A ở nhiệt độ trong phòng bằng HPLC ở các khoảng cách thời gian khác nhau.

Phương pháp HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 214 nm, 10 mM amoni format).

Bảng 10a. Tỷ lệ phần trăm Hợp chất A được giải phóng (các Ví dụ 5-8)

thời gian (ngày)	% Hợp chất A được giải phóng*		
	DGA PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 7	TDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 6	Glu PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 5
0	0	0	0
0,1	4,2	1,3	0,2
0,75	17,5	5,5	0,4
1,75	32,5	10,5	1,2
7	63	30	3,6

*Như đánh giá bằng cách so sánh diện tích dưới các đỉnh đối với Hợp chất A (8,6 phút) so với diện tích dưới đỉnh đối với đại phân tử (10,8 phút) bằng HPLC.

Bảng 10b. Tỷ lệ phần trăm Hợp chất A được giải phóng (Ví dụ 9)

thời gian (ngày)	% Hợp chất A được giải phóng*
	MIDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 9
0	1,83

2	33,87
5	65,03
7	80,7

*Như đánh giá bằng cách so sánh diện tích dưới các đỉnh đối với Hợp chất A (8,6 phút) so với diện tích dưới đỉnh đối với đại phân tử (10,8 phút) bằng HPLC. # Ví dụ 9 được chạy dưới dạng thí nghiệm riêng rẽ.

Ví dụ 13: Sự phụ thuộc độ pH của sự giải phóng ban đầu của Hợp chất A từ Ví dụ 6 và Ví dụ 9 vào tá được lỏng phân phối

Sử dụng phương pháp HPLC-UV để xác định tốc độ thủy phân của Hợp chất A từ đại phân tử ở độ pH 2,1, độ pH 3, độ pH 4, độ pH 5, độ pH 6, độ pH 7 và độ pH 8.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 2,2 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 0,14 g đinatri photphat đodecahydrat và 2,06 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 3 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 1,47 g đinatri photphat đodecahydrat và 1,67 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 4 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 2,76 g đinatri photphat đodecahydrat và 1,29 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 5 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 3,69 g đinatri photphat đodecahydrat và 1,02 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 6 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 4,52 g đinatri photphat đodecahydrat và 0,77 g axit xitric

monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 7 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 5,90 g đinatri photphat đodecahydrat và 0,37 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 8 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 6,97 g đinatri photphat đodecahydrat và 0,06 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Cân chính xác 1-2 mg dendrime vào lọ và bổ sung 1 ml chất đệm. Mẫu được khuấy từ ở nhiệt độ 37° C trong thời gian lên đến 130 giờ. Mẫu được phân tích định kỳ bằng HPLC-UV. Xác định nồng độ tự do của Hợp chất A bằng cách so sánh đáp ứng HPLC-UV của Hợp chất A trong mẫu với đáp ứng HPLC-UV của chất chuẩn có nồng độ đã biết.

Bảng 11. Phương pháp HPLC đối với Ví dụ 13

Điều chế tiêu chuẩn:	5 mg Hợp chất A trong 10 ml MeCN:Nước 1:1		
Cột:	Waters XBridge C8, 50 x 4,6 mm, 2,7 µm		
Nhiệt độ Cột:	40° C		
Thể tích phun (µl):	5 µl (chương trình phun bracket của mẫu với 5 µl dimetylxetamit)		
Chiều dài bước sóng phát hiện:			
Tốc độ dòng chảy (ml/phút)			
Pha động A (MPA):	0,3% TFA trong nước		
Pha động B (MPB):	0,3% TFA trong axetonitril		
Thời gian biểu:	Thời gian (phút)	% MPA	% MPB
	0		

Hằng số tốc độ ở mỗi độ pH được tính từ nồng độ dung dịch được quan sát theo thời gian bằng cách sử dụng phương pháp làm khớp bình phương tối thiểu. Hằng số tốc độ được quan sát thấy được tóm tắt trên Hình 8. Dữ liệu cho thấy rằng Ví dụ 9 thể hiện sự thay đổi ít hơn của sự giải phóng ban đầu trong phạm vi độ pH được thử nghiệm so với Ví dụ 6.

Ví dụ 14: Sự giải phóng *in vitro* của Hợp chất A từ dendrime ở huyết tương chuột cống và chuột nhắt

Quy trình: Bổ sung 0,1 ml dung dịch dendrime (xấp xỉ 2 mg/ml đương lượng Hợp chất A trong nước muối) vào 0,5 ml huyết tương chuột nhắt (hoặc chuột cống) (đã ly tâm và lọc). Trộn hỗn hợp (30 giây) sau đó ủ ở nhiệt độ 37 °C. Vào các thời điểm khác nhau lấy các phần phân ước (0,1 ml) và bổ sung vào ACN (0,2 ml, axit formic 5%). Trộn hỗn hợp thu được (30 giây), ly tâm (10 phút, 4°C) lọc và phân tích bằng HPLC ((C8 Xbridge, 3 x 100 mm, Gradient: 42-50% ACN/H₂O) (1-7 phút), 50-80% ACN (7-8 phút), 80% ACN (8-11 phút), 80-42% ACN (11-12 phút), 42% ACN (12-15 phút), 243 nm, 10 mM amoni format, RT (Hợp chất A) = 6,7 phút). Đối với thí nghiệm huyết tương chuột nhắt, lượng của Hợp chất A được định lượng so với chất chuẩn Hợp chất A và % được giải phóng được tính bằng cách so sánh nguyên liệu được giải phóng với nguyên liệu được tải trên thẻ liên hợp. Đối với thí nghiệm huyết tương chuột cống, sự giải phóng từ DGA PEG₂₂₀₀ (Ví dụ 7) ở 22,5 giờ được sử dụng làm chuẩn và được đặt là 100%. Kết quả được tóm tắt trên Bảng 12a và Bảng 12b.

Bảng 12a. Kết quả của sự giải phóng *in vitro* của Hợp chất A ở huyết tương chuột cống

thời gian (giờ)	% Hợp chất A được giải phóng ở huyết tương chuột cống ở nhiệt độ 37°C*				
	DGA PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 7	TDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 6	MIDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 9	Glu PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 5	Glu PEG ₁₁₀₀ Ví dụ 8
0	0	0	0	0	0
0,5	32	6	3	0,3	0,2

2,5	93	31	9	3,5	2,6
4,5	96	49	14	4,8	4,5
22,5	100	89,5	57	25,3	21

*Tất cả dữ liệu được chuẩn hóa so với DGA PEG₂₂₀₀ (Ví dụ 7) và giả thiết rằng có sự giải phóng hoàn toàn trong mẫu này.

Bảng 12b. Kết quả của sự giải phóng *in vitro* của Hợp chất A ở huyết tương chuột nhắt

% Hợp chất A được giải phóng trong huyết tương chuột nhắt ở nhiệt độ 37C*					
thời gian (giờ)	DGA PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 7	TDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 6	MIDA PEG ₂₁₀₀ Ví dụ 9	Glu PEG ₂₂₀₀ Ví dụ 5	Glu PEG ₁₁₀₀ Ví dụ 8
0	0	0	0	0	0
0,5	32,6	9,1	2,1	0,9	1,4
2,5	70,8	33,2	6,7	2,9	2,8
4,5	76,1	50,6	11,3	5,8	4,3
22,5	87,5	88,4	46,5	22,9	22,1

* Đo được so với dung dịch chuẩn của Hợp chất A

Ví dụ 15: Độ hòa tan dendrime ở độ pH 7,4 và độ pH 4,5

Quy trình:

1. Cân chính xác 10 mg dendrime vào lọ
2. Bổ sung cẩn thận các phần phân ước của chất đệm vào lọ để đạt được sự hòa tan. Lưu ý: xoay nhẹ hỗn hợp trong vài phút giữa các phần phân ước. Cũng sử dụng việc nghiền bằng âm thanh để hỗ trợ sự hòa tan.

Bảng 13. Kết quả của nghiên cứu độ hòa tan ở độ pH 7,4 và độ pH 4,5

Cầu nối	Khối lượng phân tử (kDa)	% khối lượng của Hợp chất A (từ NMR)	Độ hòa tan ở độ pH 7,4 trong PBS dendrime mg/ml (Hợp chất A	Độ hòa tan ở độ pH 4,5 trong 0,1 M axit xitric dendrime mg/ml
---------	-----------------------------------	---	--	--

			mg/ml)	(Hợp chất A mg/ml)
Ví dụ 5	104,5	28,2	158 (44,5)	162 (45,7)
Ví dụ 6	106,0	28,6	153 (43,6)	141 (40,2)
Ví dụ 7	105,6	28,8	142 (41,0)	157 (45,2)
Ví dụ 8	76,7	39,4	125 (49,3)	121,3 (48,0)

Ví dụ 16: Độ hòa tan dendrime ở độ pH 4 và độ pH 5

Sử dụng phương pháp trực quan để xác định độ hòa tan của dendrime trong chất đệm trong nước. Dữ liệu thể hiện các thí nghiệm đơn lẻ.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 5 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 3,69 g dinatri photphat đodecahydrat và 1,02 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Điều chế chất đệm McIlvane độ pH 4 bằng cách bổ sung 50 ml nước đã khử ion vào 2,76 g dinatri photphat đodecahydrat và 1,29 g axit xitric monohydrat. Dung dịch được tạo thành tổng thể tích bằng 100 ml với nước đã khử ion và độ pH được xác nhận.

Bổ sung 1 ml chất đệm vào lọ thủy tinh và bổ sung dụng cụ khuấy từ. Bổ sung dendrime trong các phần phân ước vào lọ trong khi khuấy. Cả dendrime của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 đều đạt được sự hòa tan hoàn toàn sau bổ sung xấp xỉ 250 mg, sau đó dung dịch quá nhớt để khuấy thỏa đáng. Độ hòa tan được báo cáo dưới dạng gam của chất tan trong mỗi gam dung dịch và giả thiết tỉ trọng của chất đệm là 1 g/ml.

Bảng 14. Kết quả của nghiên cứu độ hòa tan ở độ pH 4 và độ pH 5

Ví dụ	Chất đệm	Quan sát bằng mắt độ hòa tan	Đương lượng Hợp chất A
Ví dụ 6	Chất đệm McIlvane, độ pH 4	>0,189 g/g	>0,048 g/g

Ví dụ 9	Chất đệm McIlvane, độ pH 5	>0,224 g/g	>0,064 g/g
---------	-------------------------------	------------	------------

Ví dụ 17: Các chế phẩm dendrime

1. Các chế phẩm đối với các nghiên cứu đo từ xa chuột cống

Các lọ chứa lượng thích hợp của dendrime đã đông lạnh được chọn. Sau đó bổ sung xấp xỉ 0,5-1 ml nước muối đệm photphat (PBS) vào mỗi lọ và xoay lọ đến khi dendrime ở trong dung dịch. Các chất chứa trong mỗi lọ được kết hợp và được chuyển sang lọ đơn lẻ có súc rửa bằng PBS còn lại để tạo ra thể tích. Ngoại trừ Ví dụ 8, các chế phẩm được điều chế ở nhiệt độ trong phòng. Các chế phẩm chứa Ví dụ 8 được làm ấm nhẹ nhàng trong bể nước được đặt ở 40°C để hỗ trợ làm phân tán Ví dụ 8 trong tá được lỏng. Tất cả các chế phẩm được dùng liều lượng ngay lập tức, ít nhất là trong vòng 30 phút của việc điều chế. Tóm tắt về các chế phẩm PBS có trong Bảng 15a.

Bảng 15a. Các chế phẩm PBS của các Ví dụ 5, 6 và 8 đối với các nghiên cứu đo từ xa chuột cống

Thành phần	Ví dụ 5 (2 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	Ví dụ 5 (6 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	Ví dụ 6 (2 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	Ví dụ 6 (4 mg/ml đương lượng Hợp chất A)
Nước muối đệm photphat	~9,5 ml	~9,5 ml	~9,5 ml	~9,5 ml
Đendrime	67 mg	201 mg	67 mg	134 mg
Thành phần	Ví dụ 6 (6 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	Ví dụ 8 (2 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	Ví dụ 8 (6 mg/ml đương lượng Hợp chất A)	
Nước muối	~9,2 ml	~9,5 ml	~10,3 ml	

đệm photphat				
Đendrime	194 mg	67 mg	218 mg	

Chất đệm xitrat-photphat (McIlvaine) độ pH 4 được điều chế. Trong mỗi 100 ml chất đệm, cân 1,29 g axit xitric monohydrat và 2,76 g natri photphat đodecahydrat dibazơ vào xylanh và bổ sung 95 ml nước để tiêm. Khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) tá dược lỏng để hòa tan. Sau đó đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 4 bằng HCl hoặc NaOH 0,1M, khi cần. Tá dược lỏng được tạo ra đến thể tích bằng nước để tiêm.

Các lọ chứa lượng thích hợp của đendrime đã đông lạnh được chọn. Sau đó bổ sung 0,5-1 ml chất đệm xitrat-photphat (McIlvaine) độ pH 4 vào mỗi lọ và trộn lọ, có xoay nếu cần, đến khi đại phân tử ở trong dung dịch. Các chất chứa trong mỗi lọ được kết hợp và được chuyển sang lọ đơn lẻ có súc rửa bằng PBS còn lại để tạo ra thể tích. Chúng được dùng liều lượng ngay lập tức, ít nhất là trong vòng 30 phút của việc điều chế. Tóm tắt

Bảng 15b. Các chế phẩm của Ví dụ 9 đối với các nghiên cứu đo từ xa chuột cống

Thành phần	Ví dụ 9 (2 mg/ml đường lượng Hợp chất A)	22,6 mg/ml Ví dụ 9 (6 mg/ml đường lượng Hợp chất A)
Chất đệm xitrat/photphat McIlvanes, độ pH 4	~8 ml	~8 ml
Đendrime	60 mg	181 mg

2. Các chế phẩm đối với các nghiên cứu kết tủa (độ hòa tan)

Điều chế chất đệm xitrat-photphat: Sử dụng phương pháp sau đây để điều chế chất đệm xitrat/photphat. Cân lượng thích hợp của axit xitric và natri photphat đodecahydrat dibazơ vào bình thót cổ đo thể tích 100 ml và bổ sung 95 ml nước để tiêm, sau đó khuấy (hoặc nghiền bằng âm thanh). Điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được về độ pH đích (*tức là 4 hoặc 5*) và chất đệm được tạo ra đến thể tích này bằng nước để tiêm (*tức là 100 ml*).

Bảng 15c. Hợp phần chất đệm xitrat-phosphat (McIlvaine), trong mỗi 100ml chất đệm đối với các nghiên cứu kết tủa (độ hòa tan)

Ví dụ	Độ pH chất đệm	Axit xitric monohydrat/gam	Natri photphat đodecahydrat đibazo/gam
Ví dụ 6	4	1,29	2,76
Ví dụ 9	5	1,02	3,69

Điều chế tá dược lỏng: Các chất đệm xitrat-phosphat (McIlvaine), được tóm tắt trong Bảng 15c, được sử dụng để điều chế tá dược lỏng đã được đệm hòa tan bằng cách thực hiện sự pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% khối lượng/thể tích, trong sự có mặt hoặc không có mặt của Kolliphor HS-15 (polyetylen glycol (15)-hydroxystearat) 1% khối lượng/thể tích.

Bổ sung dung dịch glucoza 5% khối lượng/thể tích có trên thị trường vào xấp xỉ 90% của thể tích đích. Đối với tá dược lỏng chất đệm đã pha loãng chứa Kolliphor, bổ sung lượng của Kolliphor HS-15 tương đương với 1% khối lượng/thể tích và khuấy tá dược lỏng để hòa tan Kolliphor HS-15. Tiếp đó, điều chỉnh độ pH về độ pH đích bằng HCl hoặc NaOH 0,1M (nếu cần). Sau đó tá dược lỏng được tạo thành thể tích này bằng glucoza 5% *khối lượng/thể tích* và được lọc bằng cách sử dụng bộ lọc bơm tiêm PVDF có kích thước lỗ 0,22 µm.

Điều chế chế phẩm: Các chế phẩm chứa Ví dụ 6 và Ví dụ 9 (trong sự có mặt hoặc không có mặt của Kolliphor HS-15) được điều chế trên quy mô 5 ml trong tá dược lỏng đã được đệm pha loãng, trong hai bản sao (n=2), ở nồng độ được chỉ ra trong Bảng 15d dưới đây:

Bảng 15d. Các chế phẩm chứa Ví dụ 6 và Ví dụ 9 có và không có Kolliphor

Ví dụ	Nồng độ Hợp chất A (mg/ml)	Nồng độ dendrime (mg/ml)	Độ pH chế phẩm
Ví dụ 6	0,74	3	4
Ví dụ 6	24,8	100	4
Ví dụ 9	0,9	3	5
Ví dụ 9	28,6	100	5

Để điều chế các chế phẩm, cân lượng thích hợp của dendrime vào vật chứa thích hợp có dụng cụ khuấy từ. Trong khi dụng cụ khuấy từ hoạt động, bổ sung tá dược lỏng đã được đệm pha loãng (chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 hoặc độ pH 5 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% khối lượng/thể tích chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích) để đạt 95% thể tích đích. Khuấy liên tục chế phẩm để hỗ trợ sự hòa tan, tránh tạo thành bọt quá mức, đến khi tạo thành dung dịch trong và độ pH được điều chỉnh. Tiếp đó, chế phẩm được tạo thành thể tích này (5 ml) với tá dược lỏng đã được đệm pha loãng, và độ pH cuối cùng được ghi nhận.

Đánh giá động học kết tủa: Lưu trữ chế phẩm ở nhiệt độ trong phòng và bảo vệ khỏi ánh sáng và đánh giá trực quan các mẫu bằng cách sử dụng Seidenader và hộp ánh sáng ở các thời điểm 0, 3, 6, 24, 48, 72 và 96 giờ để loại trừ khả năng có mặt của vật chất dạng hạt nhìn thấy. Bảng 15e trình bày tóm tắt các quan sát đánh giá trực quan.

Bảng 15e. Tóm tắt quan sát kết tủa

Ví dụ	Nồng độ dendrime (mg/ml)	Bình luận
Ví dụ 6 (+Kolliphor HS15)	3	Không quan sát thấy ppt lên đến bảy ngày
	100	Không quan sát thấy ppt lên đến bảy ngày
Ví dụ 6 (- Kolliphor HS15)	3	Không quan sát thấy ppt lên đến bảy ngày
	100	Không quan sát thấy ppt lên đến bảy ngày
Ví dụ 9 (+Kolliphor HS15)	3	Không quan sát thấy ppt lên đến 96 giờ
	100	Sự bắt đầu của ppt 42 giờ
Ví dụ 9 (- Kolliphor HS15)	3	Không quan sát thấy ppt lên đến 96 giờ

	100	Sự bắt đầu của ppt 42 giờ
--	-----	---------------------------

Với độ hòa tan trong nước rất thấp của Hợp chất A, mong đợi quan sát thấy sự kết tủa trong khung thời gian ngắn hơn nhiều.

3. Các chế phẩm để nghiên cứu sự gây độc

Các chế phẩm để nghiên cứu sự gây độc của Ví dụ 6: Ví dụ 6 được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat-phosphat độ pH 4 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 (polyetylen glycol (15)-hydroxystearat) 1% khối lượng/thể tích, ở nồng độ lên đến 121 mg/ml của Ví dụ 6 (lên đến nồng độ Hợp chất A bằng 30 mg/ml).

Điều chế chất đệm xitrat-phosphat: Điều chế lượng thích hợp của chất đệm xitrat-phosphat (McIlvaine) độ pH 4 như được tóm tắt trong Bảng 14 ở trên.

Điều chế tá dược lỏng: Sử dụng chất đệm xitrat-phosphat, độ pH 4 (như trong Bảng 15c) để điều chế tá dược lỏng đã được đệm pha loãng bằng cách thực hiện sự pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% khối lượng/thể tích, trong sự có mặt của Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích, như tóm tắt trong phần trên đây.

Điều chế chế phẩm: Sử dụng chất đệm xitrat/phosphat độ pH 4 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích để điều chế các chế phẩm Ví dụ 6 như tóm tắt trong phần trên đây.

Điều chế các chế phẩm của Ví dụ 6 ở nhiệt độ trong phòng và dùng liều lượng trong vòng 60 phút của sự điều chế. Điều chế các chế phẩm chứa từ 4 mg/ml đến 25 mg/ml Ví dụ 6 (tương đương với từ 1 mg/ml đến 6,2 mg/ml của Hợp chất A). Thể tích nằm trong khoảng từ 15 ml đến 47 ml. Để loại trừ khả năng có mặt của hạt, đánh giá trực quan chế phẩm.

Các chế phẩm để nghiên cứu sự gây độc của đại phân tử của Ví dụ 9: Ví dụ 9 được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat-phosphat độ pH 5 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 (polyetylen glycol (15)-hydroxystearat) 1% khối lượng/thể tích, ở nồng độ từ 3,1 mg/ml đến 105 mg/ml của Ví dụ 9 (tương đương với nồng độ của Hợp chất A từ 0,9 mg/ml đến 30 mg/ml).

Điều chế chất đệm xitrat-photphat: 100 ml chất đệm xitrat-photphat (McIlvaine) độ pH 5 được điều chế, như tóm tắt trong phần trên đây.

Điều chế tá dược lỏng: Sử dụng chất đệm xitrat-photphat (McIlvaine), độ pH 5 (như trong Ví dụ 16b) để điều chế tá dược lỏng đã được đệm pha loãng bằng cách thực hiện sự pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% *khối lượng/thể tích*, trong sự có mặt của Kolliphor HS-15 1% *khối lượng/thể tích*, như tóm tắt trong phần trên đây.

Điều chế chế phẩm: Sử dụng chất đệm xitrat-photphat độ pH 5 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% *khối lượng/thể tích* để điều chế các chế phẩm Ví dụ 9 như tóm tắt trong phần trên đây. Để loại trừ khả năng có mặt của hạt, đánh giá trực quan chế phẩm.

Điều chế các chế phẩm của Ví dụ 9 ở nhiệt độ trong phòng và dùng liều lượng trong vòng 75 phút của sự điều chế. Các chế phẩm chứa từ 12,5 mg/ml đến 100 mg/ml của Ví dụ 9 (tương đương với nồng độ Hợp chất A từ 3,6 mg/ml đến 28,6 mg/ml) được điều chế. Thể tích nằm trong khoảng từ 6 ml đến 18 ml.

Ví dụ 18: Nghiên cứu hiệu quả ở chuột cống và chuột nhắt

Các chế phẩm dùng trong nghiên cứu hiệu quả được điều chế như sau:

Điều chế các chế phẩm PBS đại phân tử Ví dụ 6 và Ví dụ 9 để dùng liều lượng trong nghiên cứu hiệu quả RS4:11: Cân lượng thích hợp của Ví dụ 6 hoặc Ví dụ 9 vào bình thót cổ đo thể tích. Bổ sung 10 ml nước muối đệm photphat (PBS) Dulbecc và sau đó khuấy chế phẩm đến khi hợp chất hòa tan hoàn toàn. Cũng xem việc điều chế các chế phẩm cho các nghiên cứu đo từ xa chuột cống trong Ví dụ 17a.

Các chế phẩm của Ví dụ 6 để dùng liều lượng trong nghiên cứu hiệu quả SuDHL-4: Đại phân tử của Ví dụ 6 có thể được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% *khối lượng/thể tích*, ở nồng độ lên đến 121 mg/ml của Ví dụ 6 (tương đương lên đến 30 mg/ml của nồng độ Hợp chất A).

100 ml chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 McIlvane được điều chế. Cân 1,29g axit xitric monohydrat và 2,76g natri photphat đodecahydrat đibazơ vào lọ

và bổ sung 95 ml nước để tiêm. Khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) tá dược lỏng để hòa tan. Sau đó đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 4 bằng HCl hoặc NaOH 0,1M, khi cần. Tá dược lỏng được tạo thành thể tích này (100 ml) với nước để tiêm.

Chất đệm McIlvane này được sử dụng để điều chế tá dược lỏng chất đệm được pha loãng (chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích). Bổ sung lượng cần thiết của McIlvane chất đệm xitrat/photphat, tương đương với 10% của tổng thể tích đích cần được điều chế, vào vật chứa thích hợp. Bổ sung dung dịch glucoza 5% có trên thị trường đến xấp xỉ 90% thể tích đích. Bổ sung Kolliphor HS-15 tương đương với 1% khối lượng/thể tích và khuấy tá dược lỏng để hòa tan Kolliphor HS-15. Đo độ pH và điều chỉnh về độ pH $4,0 \pm 0,05$ bằng HCl hoặc NaOH 0,1M (nếu cần). Sau đó tá dược lỏng được tạo ra đến thể tích này bằng glucoza 5%. Tiệt trùng bộ lọc bằng cách sử dụng bộ lọc bơm tiêm có kích thước lỗ $0,22 \mu\text{m}$, nếu cần.

Để điều chế chế phẩm của Ví dụ 6 đối với liều lượng cao hơn (10mg/ml Hợp chất A hoặc đương lượng Ví dụ 6 bằng 39 mg/ml), chuyển 390mg của Ví dụ 6, tương đương với 100mg Hợp chất A, vào vật chứa thích hợp có dụng cụ khuấy từ. Trong khi dụng cụ khuấy từ hoạt động, bổ sung tá dược lỏng chất đệm được pha loãng (chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 mà đã được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích) đến 95% thể tích đích (9,5 ml). Liên tục khuấy chế phẩm để hỗ trợ sự hòa tan, tránh tạo thành bọt quá mức, đến khi tạo thành dung dịch trong. Sau đó chế phẩm được tạo thành đến thể tích (0,5 ml) bằng tá dược lỏng chất đệm được pha loãng và độ pH được kiểm tra. Đánh giá trực quan chế phẩm để loại trừ khả năng có mặt của hạt. 2 và 6mg/ml được điều chế từ nồng độ cao hơn.

Điều chế các chế phẩm của Ví dụ 6 ở nhiệt độ trong phòng và dùng liều lượng trong vòng 5 phút của sự điều chế. Việc điều chế chúng như đã được mô tả trong Ví dụ 17 (các chế phẩm để nghiên cứu sự gây độc).

Các chế phẩm đối với đại phân tử của Ví dụ 9 để nghiên cứu hiệu quả SuDHL-4: Ví dụ 9 được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat/photphat độ pH 5

được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích, ở nồng độ lên đến 105 mg/ml của Ví dụ 9 (tương đương với lên đến 30 mg/ml của nồng độ Hợp chất A).

100 ml chất đệm xitrat/photphat độ pH 5 McIlvane được điều chế. Cân 1,02 g axit xitric monohydrat và 3,69 g natri photphat đodecahydrat dibazơ vào lọ và bổ sung 95 ml nước để tiêm. Khuấy (hoặc nghiền bằng siêu âm) tá được lỏng để hòa tan. Sau đó đo độ pH và điều chỉnh về độ pH 5 bằng HCl hoặc NaOH 0,1M, khi cần. Tá được lỏng được tạo thành thể tích này (100 ml) với nước để tiêm.

Chất đệm McIlvane này được sử dụng để điều chế tá được lỏng chất đệm được pha loãng (chất đệm xitrat/photphat độ pH 5 được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% và chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích). Bổ sung lượng cần thiết của chất đệm xitrat/photphat McIlvanes, tương đương với 10% tổng cộng thể tích đích cần được điều chế, vào vật chứa thích hợp. Bổ sung dung dịch glucoza 5% có trên thị trường đến xấp xỉ 90% thể tích đích. Bổ sung Kolliphor HS-15 tương đương với 1% khối lượng/thể tích và khuấy tá được lỏng để hòa tan Kolliphor HS-15. Đo độ pH và điều chỉnh về độ pH $5,0 \pm 0,05$ bằng HCl hoặc NaOH 0,1M (nếu cần). Sau đó tá được lỏng được tạo ra đến thể tích này bằng glucoza 5%. Tiệt trùng bộ lọc bằng cách sử dụng bộ lọc bơm tiêm có kích thước lỗ 0,22 μm , nếu cần.

Để điều chế chế phẩm của Ví dụ 9 đối với liều lượng cao hơn (10mg/ml Hợp chất A hoặc đương lượng Ví dụ 9 bằng 37 mg/ml), chuyển 370 mg của Ví dụ 9, tương đương với 100mg Hợp chất A, vào vật chứa thích hợp có dụng cụ khuấy từ. Trong khi dụng cụ khuấy từ hoạt động, bổ sung tá được lỏng chất đệm được pha loãng (chất đệm xitrat/photphat độ pH 4 mà đã được pha loãng 1:10 bằng glucoza 5% chứa Kolliphor HS-15 1% khối lượng/thể tích) đến 95% thể tích đích (9,5 ml). Tiếp tục khuấy để hỗ trợ sự hòa tan, tránh tạo thành bọt quá mức, đến khi tạo thành dung dịch trong. Sau đó chế phẩm được tạo thành đến thể tích (0,5 ml) bằng tá được lỏng chất đệm được pha loãng và độ pH được kiểm tra. Đánh giá trực quan chế phẩm để loại trừ khả năng có mặt của hạt. 2 và 6mg/ml được điều chế từ nồng độ cao hơn.

Điều chế các chế phẩm của Ví dụ 9 ở nhiệt độ trong phòng và dùng liều lượng trong vòng 5 phút của sự điều chế.

Hiệu quả của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 trong mô hình Ghép Khác Loài RS4:11:

Cấy dưới da 5×10^6 tế bào RS4:11 trong tổng thể tích bằng 100 μl ở sườn phải của chuột nhắt. Khi thể tích khối u đạt đến xấp xỉ $\sim 350 \text{mm}^3$, các con chuột nhắt mang khối u được phân ngẫu nhiên vào các nhóm gồm 4 con chuột và được điều trị bằng đối chứng tá dược lỏng (PBS) hoặc sự điều trị. Hình 9 cho thấy rằng với tốc độ giải phóng khác nhau, dendrime thể hiện hiệu quả khác nhau. Ví dụ 6 ở 30mg/kg đương lượng Hợp chất A và Ví dụ 9 ở 10mg/kg đương lượng Hợp chất A với liều lượng IV đơn lẻ có được thể hiện hoạt tính tương tự hoặc tốt hơn một chút so với Hợp chất A HP- β -CD 10mg/kg IV một lần, (sự thoái triển 100%, 98% so với 90%, lần lượt).

Bảng 16. Tóm tắt dữ liệu về sự ức chế và sự thoái triển đối với Ví dụ 6 và Ví dụ 9

Nhóm số	Điều trị	Hiệu quả			
		% Ức chế Ngày (47)	% Thoái triển Ngày (47)	Giá trị p Ngày (47)	T-C (ngày)
1	Tá dược lỏng				
2	Hợp chất A 5 mg/kg	>100	90	<0,0001	
3	Ví dụ 6 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A (39mg/kg đại phân tử)	>100	56	<0,0001	
4	Ví dụ 6 30 mg/kg đương lượng Hợp chất A (117 mg/kg đại phân tử)	>100	100	<0,0001	>32
	Ví dụ 9 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A (37mg/kg đại phân	>100	98	0,0085	

	tử)				
--	-----	--	--	--	--

Khi thể tích khối u RS4:11 đạt đến xấp xỉ $\sim 400\text{-}600\text{mm}^3$, các nhóm gồm 3 con chuột nhất mang khối u được điều trị bằng liều đơn lẻ của tá dược lỏng (PBS) hoặc Ví dụ 6 I.V ở 10 và 30mg/kg. Thu lấy khối u ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng liều lượng và xử lý để phân tích. Kết quả cho thấy rằng cầu nối gây ra đáp ứng chết theo chương trình có thể so sánh được như được chỉ ra bởi Caspaza Bị Phân Cắt 3, các đáp ứng đạt đỉnh ở 16-28 giờ sau khi dùng liều lượng (Hình 10). Ví dụ 6 ở 30mg/kg đương lượng Hợp chất A (117mg/kg Ví dụ 6) gây ra đáp ứng CC3 cao nhất.

Hình 11 cho thấy rằng Ví dụ 9 và Ví dụ 6 được dùng liều lượng ở 20 mg/kg đương lượng Hợp chất A (lần lượt là 74 và 78 mg/kg của dendrime) hữu hiệu hơn một chút so với Hợp chất A trong chế phẩm HP- β -CD (xem Ví dụ 2) ở 10mg/kg mỗi tuần.

Ngoài ra, sự chết tế bào (sự chết theo chương trình) được đo bằng cách sử dụng PARP đã được phân cắt (Hình 12). Hợp chất A trong chế phẩm HP- β -CD (xem Ví dụ 2) gây cảm ứng PARP đã được phân cắt ngay sau khi điều trị 1 và 3 giờ, trong khi Ví dụ 9 gây ra sự chết tế bào sự chết tế bào lớn nhất ở 20 giờ sau liều đơn lẻ.

Hiệu quả của Ví dụ 5, 7 và 8 trong mô hình Ghép Khác Loài RS4:11 ở chuột nhất: Các Ví dụ 5, 7 và 8 được tạo chế phẩm trong PBS và được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A trong mô hình chuột Ghép khác loài RS4:11. Hình 13 chứng tỏ rằng Ví dụ 7 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A gây ra sự thoái triển khối u trong khi Ví dụ 5 và 8 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg đương lượng Hợp chất A không thể hiện hoạt tính kháng khối u đáng kể.

Hiệu quả của Ví dụ 6 trong mô hình ghép khác loài RS4:11 ở chuột cống Rag2-/-: Hình 14 cho thấy rằng Ví dụ 6 được dùng liều lượng ở 30mg/kg đương lượng Hợp chất A (117mg/kg đại phân tử) gây ra sự thoái triển của khối u RS4:11. Liều đơn lẻ 10mg/kg đương lượng Hợp chất A (39mg/kg Ví dụ 6) của Ví dụ 6 ức chế sự phát triển khối u (ngưng trệ).

Ví dụ 6 và Ví dụ 9 tăng cường sự ức chế của sự phát triển khối u bởi rituximab trong mô hình Ghép Khác Loài SuDHL-4 ở chuột SCID: Mô hình Ghép Khác Loài SuDHL-4 được sử dụng để kiểm tra khả năng của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 để tăng cường hoạt tính của rituximab trong việc ức chế sự phát triển khối u. Khi khối u phát triển đến xấp xỉ 175-250 mm³, các con chuột nhất được phân ngẫu nhiên vào các nhóm sau đây:

- (1) nhóm đối chứng tá được lỏng;
- (2) nhóm điều trị Ví dụ 6 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 195mg/kg Ví dụ 6, trong tĩnh mạch một lần một tuần trong 5 tuần);
- (3) nhóm điều trị Ví dụ 9 (50 mg/kg, đương lượng Hợp chất A, 185 mg/kg Ví dụ 9, trong tĩnh mạch một lần một tuần trong 5 tuần);
- (4) nhóm rituximab (10 mg/kg trong màng bụng một lần một tuần trong 5 tuần);
- (5) Ví dụ 6 (10 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 39 mg/kg Ví dụ 6) cộng với rituximab;
- (6) Ví dụ 6 (30 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 117 mg/kg Ví dụ 6) cộng với rituximab;
- (7) Ví dụ 6 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 195 mg/kg Ví dụ 6) cộng với rituximab.
- (8) Ví dụ 9 (10 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 37 mg/kg Ví dụ 9) cộng với rituximab;
- (9) Ví dụ 9 (30 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 111 mg/kg Ví dụ 9) cộng với rituximab;
- (10) Ví dụ 9 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 185 mg/kg Ví dụ 9) cộng với rituximab;

Kích thước khối u được đo 2 lần một tuần và được tính dưới dạng: Thể tích khối u = $(Ax^2)/2$ trong đó A và B lần lượt là chiều dài và chiều rộng khối u (theo mm).

Kết quả được thể hiện trên Hình 15. Ví dụ 6 và Ví dụ 9 ở 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A (lần lượt là 195 và 185 mg/kg dendrime) ức chế đáng kể sự phát triển khối u so với đối chứng tá được lỏng với các đại phân tử của Ví dụ 6

hữu hiệu hơn một chút dưới dạng đơn trị liệu so với các đại phân tử của Ví dụ 9 ở 50mg/kg Hợp chất A (185mg/kg Ví dụ 9). Bảng 17 tóm tắt các giá trị của sự ức chế phát triển khối u (TIC) và sự làm chậm phát triển khối u (T-C) được tính dưới dạng % Ức chế & % Thoái triển. Phép tính này dựa trên trung bình nhân của RTV trong mỗi nhóm.

Vào ngày cụ thể, đối với mỗi nhóm được điều trị, tính giá trị ức chế bằng công thức: $\% \text{ Ức chế} = (CG - TG) * 100 / (CG - 1)$, trong đó "CG" là trung bình nhân của rtv của nhóm đối chứng và "TG" là trung bình nhân của thể tích khối u tương đối (rtv) của nhóm được điều trị. "CG" cần sử dụng nhóm đối chứng tương ứng của nhóm được điều trị khi tính. Nếu sự ức chế > 100%, thì cần phải tính sự thoái triển bằng công thức: $\text{Sự thoái triển} = 1 - TG$

Giá trị TIC là 63,5% đối với 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A (195mg/kg Ví dụ 6), 40,44% đối với 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A (185mg/kg Ví dụ 9) và 75,27% đối với 10 mg/kg rituximab. Do đó, Ví dụ 6 và Ví dụ 9 được dùng liều lượng ở 50 mg/kg đương lượng Hợp chất A hoạt động đáng kể ở mô hình này. Đáng kể hơn là, dạng kết hợp của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 ở 10, 30, và 50mg/kg đương lượng Hợp chất A với rituximab (10 mg/kg) dẫn đến sự thoái triển khối u. Ngoài ra, việc điều trị kết hợp dẫn đến sự thoái triển khối u hoàn toàn ở hầu hết các con vật trong khi không thấy sự thoái triển khối u hoàn toàn nào với việc điều trị thuốc đơn lẻ.

Bảng 17. Tóm tắt dữ liệu hiệu quả của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 kết hợp với rituximab

	Điều trị	Hiệu quả			
		%Ức chế (TIC) Ngày (41)	% Thoái triển Ngày (41)	Giá trị p Ngày (41)	T-C (ngày)
1	Tá được lỏng				
2	Ví dụ 6 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 195 mg/kg Ví dụ 6)	63,5		0,0002	
3	Ví dụ 9	40,44		0,0420	

	(50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 185 mg/kg Ví dụ 6)				
4	rituximab (10mg/kg)	75,27		0,0010	>16
5	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 6 (10 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 39 mg/kg Ví dụ 6)	>100	97	0,0005	>37
6	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 6 (30 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 117 mg/kg Ví dụ 6)	>100	100	<0,0001	>37
7	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 6 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 195 mg/kg Ví dụ 6)	>100	100	<0,0001	>37

8	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 9 (10 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 37 mg/kg Ví dụ 9)	>100	69	0,0230	>37
9	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 9 30 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 111 mg/kg Ví dụ 9)	>100	100	<0,0001	>37
10	rituximab (10 mg/kg) cộng với Ví dụ 9 (50 mg/kg đương lượng Hợp chất A, 185 mg/kg Ví dụ 9)	>100	100	<0,0001	>37

Ví dụ 19: Nghiên cứu đo từ xa tim mạch ở chuột cống

Để đánh giá tác dụng của Hợp chất A và Ví dụ 5, 6, 8 và 9 lên huyết áp động mạch, nhịp tim, khoảng cách QA và điện tâm đồ, chuột Han Wistar đực được cấy bằng cách phẫu thuật trong tình trạng gây mê bằng vật truyền đo từ xa động vật gặm nhấm Data Sciences International. Vật truyền đo từ xa này được đặt

trong cơ bụng và ống thông huyết áp động mạch được đặt trong động mạch bụng. Các điện cực ECG được khâu vào bề mặt lưng của mỏm ức và ở trung thất trước.

Sau khi cấy vật truyền đo từ xa, việc truyền đơn lẻ trong tĩnh mạch qua tĩnh mạch đuôi trong 30 phút của Hợp chất A, hoặc Ví dụ 5, 6 hoặc 8 được dùng cho các nhóm cụ thể gồm các con chuột cống (8 con đực/nhóm đối với Hợp chất A và 3 con đực/nhóm đối với mỗi dendrime). Ví dụ 9 được dùng cho nhóm riêng lẻ của các con chuột cống (3 con đực/nhóm) dưới dạng tiêm kiểu bolus qua tĩnh mạch đuôi trong tĩnh mạch đơn lẻ. Hợp chất A được dùng ở các mức liều lượng 0 và 10 mg/kg. Ví dụ 6 được dùng ở các mức liều lượng 0, 35, 70 và 105 mg/kg (10, 20 và 30 mg/kg đương lượng Hợp chất A) và các Ví dụ 5 và 8 được dùng ở 0, 35 và 105 mg/kg (10 và 30 mg/kg đương lượng Hợp chất A) và Ví dụ 9 được dùng ở 0, 37 và 112 mg/kg (10 và 30 mg/kg đương lượng Hợp chất A).

Các tham số tim mạch được ghi nhận liên tục thông qua dụng cụ tiếp nhận nằm bên dưới chuồng nhốt trong ít nhất là 1 giờ trước khi dùng liều lượng và lên đến 72 giờ sau khi dùng liều lượng. Lấy mẫu máu để xác định mức độ bộc lộ huyết tương của Hợp chất A và tất cả các dendrime, với bệnh lý lâm sàng và mô giới hạn đối với mô bệnh học cơ quan đích được lấy từ các con vật được dùng liều lượng chỉ bằng các cấu trúc đại phân tử.

Sự truyền Hợp chất A không dung chịu được và tổng cộng ba con chuột cống bị phát hiện chết đến 5 giờ sau khi bắt đầu truyền. Tất cả các con vật được dùng liều lượng bằng dendrime sống sót đến khi kết thúc theo kế hoạch. Sau khi dùng Hợp chất A, sự giảm hai pha của huyết áp động mạch tâm thu và trung bình được ghi nhận trong khoảng từ 1,5 đến 16 giờ sau khi bắt đầu truyền, kèm theo sự tăng lên của nhịp tim trong khoảng từ 2 đến 10 giờ sau khi bắt đầu truyền. Sự giảm đi của biên độ QRS cũng được ghi nhận từ 1 giờ sau khi bắt đầu truyền, vẫn có khi kết thúc thời gian ghi nhận. Sự thay đổi tim mạch đối với Ví dụ 6 bị giới hạn ở sự giảm nhất thời của biên độ QRS trong khoảng từ 2 đến 8 giờ sau khi dùng liều lượng ở các con vật được dùng liều lượng ở 120 mg/kg, với sự phục hồi hoàn toàn vào 22 giờ sau khi dùng liều lượng. Ví dụ 6 và tất cả các dendrime khác không thể hiện sự thay đổi tim mạch lần lượt lên đến 80 và 120 mg/kg.

Transaminaza huyết tương được tăng lên ở các con vật được cấp ≥ 80 mg/kg của Ví dụ 6. Không thấy có sự thay đổi transaminaza ở chuột cống được dùng liều lượng lên đến 120 mg/kg của Ví dụ 5, 8 và 9. Tất cả các dendrime đều thể hiện sự giảm tiểu cầu, thống nhất với dược lý căn bản.

Các phát hiện mô bệnh học ở ≥ 80 mg/kg của Ví dụ 6 bao gồm sự thoái hóa/hoại tử cơ xương tối thiểu, với các phát hiện ở tim (sự chết theo chương trình của tế bào nội mạc tối thiểu) và gan (sự chết theo chương trình của tế bào gan tối thiểu) cũng thấy được ở các con vật được dùng liều lượng ở 120 mg/kg. Ví dụ 9 thể hiện các phát hiện mô bệnh học ở cơ xương (sự thoái hóa cơ xương tối thiểu) ở ≥ 40 mg/kg, với sự chết theo chương trình của tế bào gan tối thiểu quan sát thấy chỉ ở 120 mg/kg. Ví dụ 5 thể hiện không có mô bệnh học liên quan đến việc điều trị lên đến 120 mg/kg, với các phát hiện mô bệnh học đối với Ví dụ 8 giới hạn ở hoại tử tế bào gan tối thiểu chỉ ở 120 mg/kg.

Tóm lại, dữ liệu này chứng tỏ biên dạng mô bệnh học của gan và cơ tim của các Ví dụ 5, 6, 8 và Ví dụ 9 được cải thiện, khi so với Hợp chất A.

Bảng 18. Tóm tắt nghiên cứu đo từ xa tim mạch ở chuột cống sau khi dùng liều lượng trong tĩnh mạch của Hợp chất A và Ví dụ 6 và Ví dụ 9

Tham số	Hợp chất A	Ví dụ 6 ^a			Ví dụ 9 ^a	
	10 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Sự sống	Phát hiện 3 con chết	Tất cả các mức liều lượng được dung chịu			Tất cả các mức liều lượng được dung chịu	
Tiểu cầu	Không đánh giá	↓	↓	↓	↓	↓
Transaminaza	Không đánh giá	NAD	↑	↑	NAD	NAD
Tim mạch	↓ biên độ QRS ↓ huyết áp ↑ nhịp tim	NAD	NAD	↓ biên độ QRS	NAD	NAD
Mô bệnh học Cơ xương -thoái hóa/hoại	Không đánh giá	0/3	2/3	2/3	1/3	1/3

tử						
Tim - sự chết theo chương trình của tế bào nội mạc		0/3	0/3	1/3	0/3	0/3
Gan - sự chết theo chương trình của tế bào gan		0/3	0/3	3/3	0/3	1/3

^a mức liều lượng được biểu diễn dưới dạng đương lượng Hợp chất A

NAD = không phát hiện thấy bất thường

Ví dụ 20: Nghiên cứu sự gây độc liều lượng được dung chịu lớn nhất ở chuột cống và chó

Nghiên cứu liều lượng được dung chịu lớn nhất (MTD) với Ví dụ 6 được thực hiện ở chuột cống và chó. Ví dụ 6 được dùng cho các nhóm riêng lẻ gồm các con chuột cống đực hoặc cái Han Wistar (lên đến 4/nhóm) bằng cách bolus trong tĩnh mạch ở các mức liều lượng 125, 200, 225 và 250 mg/kg (31, 50, 56 và 62 mg/kg đương lượng Hợp chất A). MTD của Ví dụ 6 ở chuột cống là 225 mg/kg (56 mg/kg đương lượng Hợp chất A), mà cải thiện 5 lần so với một mình Hợp chất A.

Một con chó săn nhỏ đực và một con chó săn nhỏ cái được cấp Ví dụ 6 bằng cách bolus trong tĩnh mạch ở liều lượng hàng tuần tăng dần là 4, 8, 12, 20, 30 và 45 mg/kg (1, 2, 3, 5, 7,5 và 11 mg/kg đương lượng Hợp chất A). MTD của Ví dụ 6 trong chó là 45 mg/kg (11 mg/kg đương lượng Hợp chất A), mà cải thiện 11 lần so với Hợp chất A.

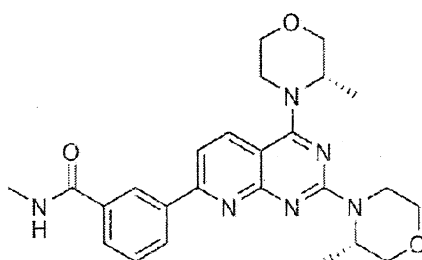
Nghiên cứu liều lượng được dung chịu lớn nhất với Ví dụ 9 được thực hiện ở chuột cống. Ví dụ 9 được dùng cho các nhóm riêng lẻ gồm các con chuột cống đực Han Wistar (3/nhóm) bằng cách bolus trong tĩnh mạch ở các mức liều lượng 125, 250, 500, 1000 và 1500 mg/kg (9, 72, 145, 290 và 435 mg/kg đương lượng Hợp chất A). MTD của Ví dụ 9 ở chuột cống là 1000 mg/kg (290 mg/kg đương lượng Hợp chất A), mà cải thiện 29 lần so với Hợp chất A.

Tóm lại, dữ liệu này chứng tỏ liều lượng được dung chịu lớn nhất của Ví dụ 6 và Ví dụ 9 được cải thiện, khi so với một mình Hợp chất A.

Ví dụ 21: Hoạt tính kháng khối u in vivo tác nhân đơn lẻ và dạng kết hợp trong mô hình khối u ung thư phổi tế bào nhỏ ở người

Ví dụ 9 và AZD2014 (vistusertib, chất ức chế mTOR được thể hiện dưới đây) gây ra hoạt tính kháng khối u tác nhân đơn lẻ và dạng kết hợp ở các con chuột mang khối u NCI-H1048 (Hình 18). Việc dùng trong tĩnh mạch hàng tuần (qw) của Ví dụ 9 ở 103 mg/kg (tương đương với 30 mg/kg hợp chất A) dẫn đến hoạt tính kháng khối u đáng kể bằng 76% TGI ($p < 0,05$). Việc dùng chất ức chế mTOR AZD2014 ở 15 mg/kg hàng ngày (qd) dẫn đến hoạt tính kháng khối u đáng kể bằng 84% TGI ($p < 0,05$). Dạng kết hợp của Ví dụ 9 với AZD2014 dẫn đến 91% Thoái triển khối u ($p < 0,05$ tương quan với hoạt tính tác nhân đơn lẻ).

Ví dụ 9 được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat/photphat độ pH 5,0 chứa glucoza 4,5% khối lượng/thể tích và được dùng liều lượng trong tĩnh mạch (iv) ở thể tích bằng 5 ml/kg. AZD2014 được tạo chế phẩm trong hydroxypropyl methylxenluloza 0,5% / Tween 80 0,1% và được dùng liều lượng qua đường miệng ở thể tích bằng 10 ml/kg tiêm dưới da 5 x 10⁶ tế bào khối u NCI-H1048 ở sườn phải của các con chuột nhất cái SCID C.B.-17 ở thể tích bằng 0,1 ml chứa 50% matrigel. Thể tích khối u (đo được bằng thước kẹp) được tính bằng cách sử dụng công thức: chiều dài (mm) x chiều rộng (mm)² x 0,52. Để nghiên cứu hiệu quả, các con chuột được phân ngẫu nhiên dựa trên thể tích khối u và sự ức chế sinh trưởng được đánh giá bằng cách so sánh sự khác nhau về thể tích khối u giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị. Việc dùng liều lượng bắt đầu khi thể tích khối u trung bình đạt đến xấp xỉ 124 mm³.

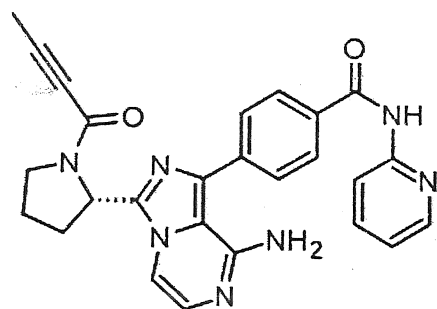


AZD2014

Ví dụ 22: Hoạt tính kháng khối u *in vivo* tác nhân đơn lẻ và dạng kết hợp trong mô hình DLBCL ở người

Tiêm dưới da 5×10^6 tế bào khối u OCI-Ly10 ở sườn phải của các con chuột nhắt cái SCID C.B.-17 ở thể tích bằng 0,1 ml chứa 50% matrigel. Ví dụ 9 được tạo chế phẩm trong chất đệm xitrat/phosphat độ pH 5,0, được pha loãng 1 thành 10 bằng glucoza 5% chứa Kolliphor HS15 1% khối lượng/thể tích, và được dùng liều lượng dưới dạng dùng trong tĩnh mạch (iv) mỗi tuần ở thể tích bằng 5 ml/kg ở liều lượng bằng 103 mg/kg (30 mg/kg API). Acalabrutinib được tạo chế phẩm trong hydroxypropyl methyl xenluloza 0,5%/Tween 80 0,2%, và được dùng liều lượng hai lần một ngày (bid) dưới dạng dùng qua đường miệng (po) ở thể tích bằng 10 ml/kg ở liều lượng bằng 12,5 mg/kg. Thể tích khối u (được đo bằng thước kẹp), khối lượng cơ thể con vật, và tình trạng khối u được ghi lại hai lần mỗi tuần trong khoảng thời gian nghiên cứu. Thể tích khối u được tính bằng cách sử dụng công thức: chiều dài (mm) x chiều rộng (mm)² x 0,52. Để nghiên cứu hiệu quả, sự ức chế sinh trưởng từ khi bắt đầu điều trị được đánh giá bằng cách so sánh sự khác biệt về thể tích khối u giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị. Việc dùng liều lượng bắt đầu khi kích thước khối u trung bình đạt đến xấp xỉ 166 mm³.

Như thể hiện trên Hình 19, việc kết hợp Ví dụ 9 với acalabrutinib dẫn đến hoạt tính kháng khối u *in vivo* đáng kể trong mô hình ghép khác loài DLBCL OCI-LY10. Việc dùng iv hàng tuần của 103 mg/kg của Ví dụ 9 (30 mg/kg hợp chất A) kết hợp với việc dùng qua đường miệng hai lần một ngày của 12,5 mg/kg acalabrutinib dẫn đến sự thoái triển hoàn toàn ở 8 trong số 8 con chuột nhắt mang khối u 10 ngày sau khi bắt đầu. Sự thoái triển hoàn toàn được duy trì ngay cả sau khi kết thúc điều trị (điều trị 3 tuần với 35 ngày tiếp theo). Ngược lại, Ví dụ 9 hoặc acalabrutinib dạng tác nhân đơn lẻ thể hiện hoạt tính tác nhân đơn lẻ tương đối vừa phải, lần lượt đạt sự ức chế phát triển khối u (TGI) xấp xỉ 64% và 58%.



Acalabrutinib

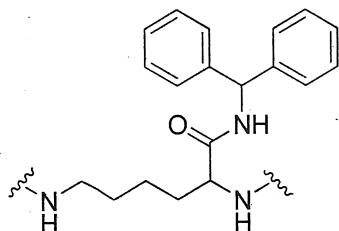
Yêu cầu bảo hộ

1. Đendríme có công thức (III):

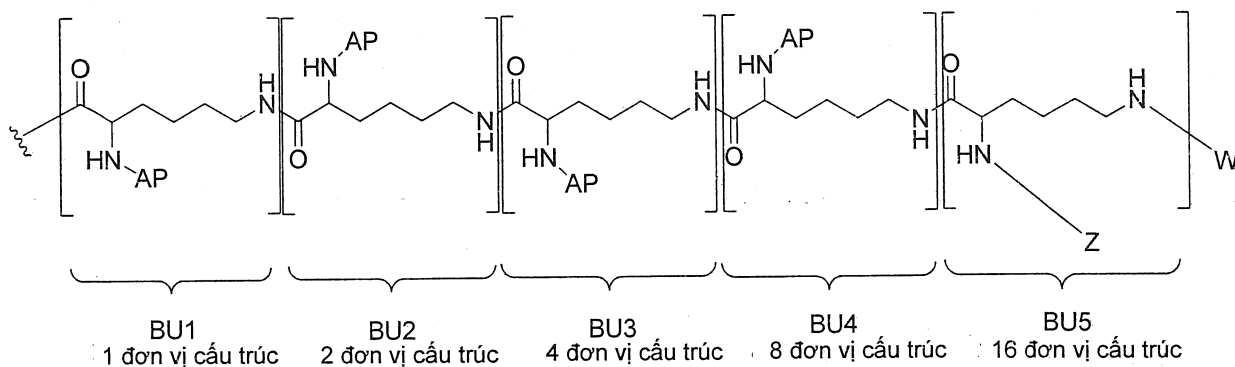
D-Lối-D (III)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Lối là:



D là:



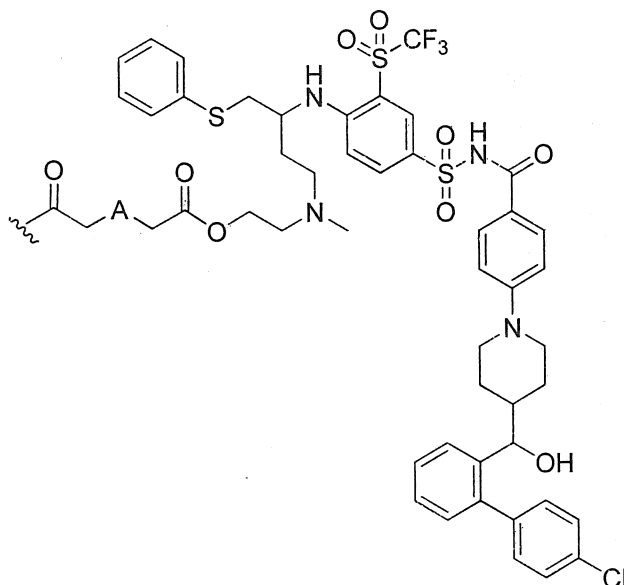
AP là điểm gắn vào đơn vị cấu trúc khác;

W độc lập là (PM)_c hoặc (H)_e;

Z độc lập là (L-AA)_d hoặc (H)_e;

PM là PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA là cầu nối được liên kết cộng hóa trị vào tác nhân hoạt tính; trong đó L-AA có công thức:



trong đó:

A là -N(CH₃);

(c+d) là số nguyên nằm trong khoảng từ 50 đến 64;

với điều kiện là nếu (c+d) < 64, thì các nhóm W và Z còn lại bất kỳ là (H)_e, trong đó e bằng 64-(c+d); và d ≥ 1.

2. Dendrime theo điểm 1, trong đó PEG có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 2000 đến 2200Da.

3. Dendrime theo điểm 2, trong đó PEG có khối lượng phân tử trung bình bằng khoảng 2150Da.

4. Dendrime theo điểm 1, trong đó c là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32.

5. Dendrime theo điểm 4, trong đó c là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32.

6. Dendrime theo điểm 5, trong đó c bằng 29 hoặc 30.

7. Dendrime theo điểm 1, trong đó d là số nguyên nằm trong khoảng từ 25 đến 32.

8. Dendrime theo điểm 7, trong đó d là số nguyên nằm trong khoảng từ 29 đến 32.

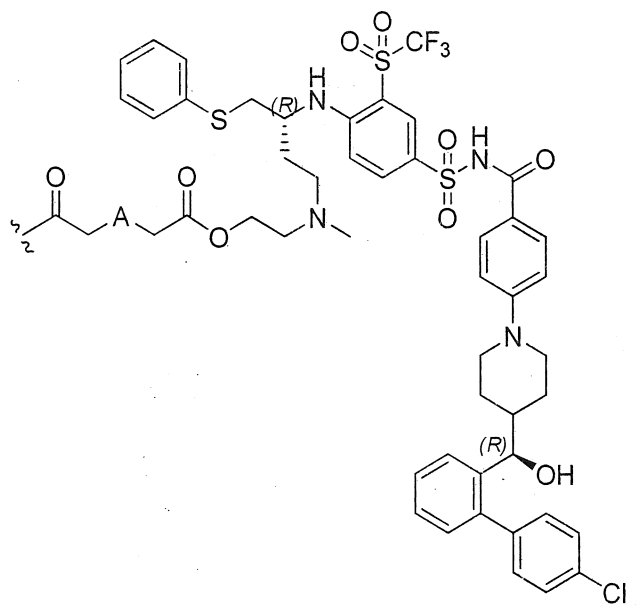
9. Dendrime theo điểm 8, trong đó d bằng 32.

10. Dendrime theo điểm 1, trong đó (c+d) là số nguyên nằm trong khoảng từ 58 đến 64.

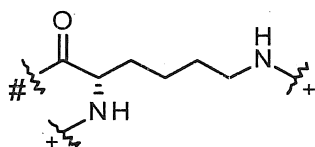
11. Dendrime theo điểm 1, trong đó e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 14.

12. Dendrime theo điểm 11, trong đó e là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6.

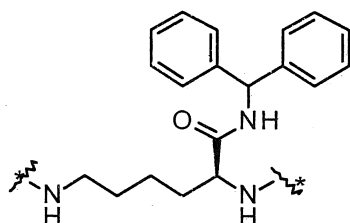
13. Dendrime theo điểm 1, trong đó L-AA là:



14. Đendríme theo điểm 1, trong đó BU là:



15. Đendríme theo điểm 1, trong đó Lỗi là:

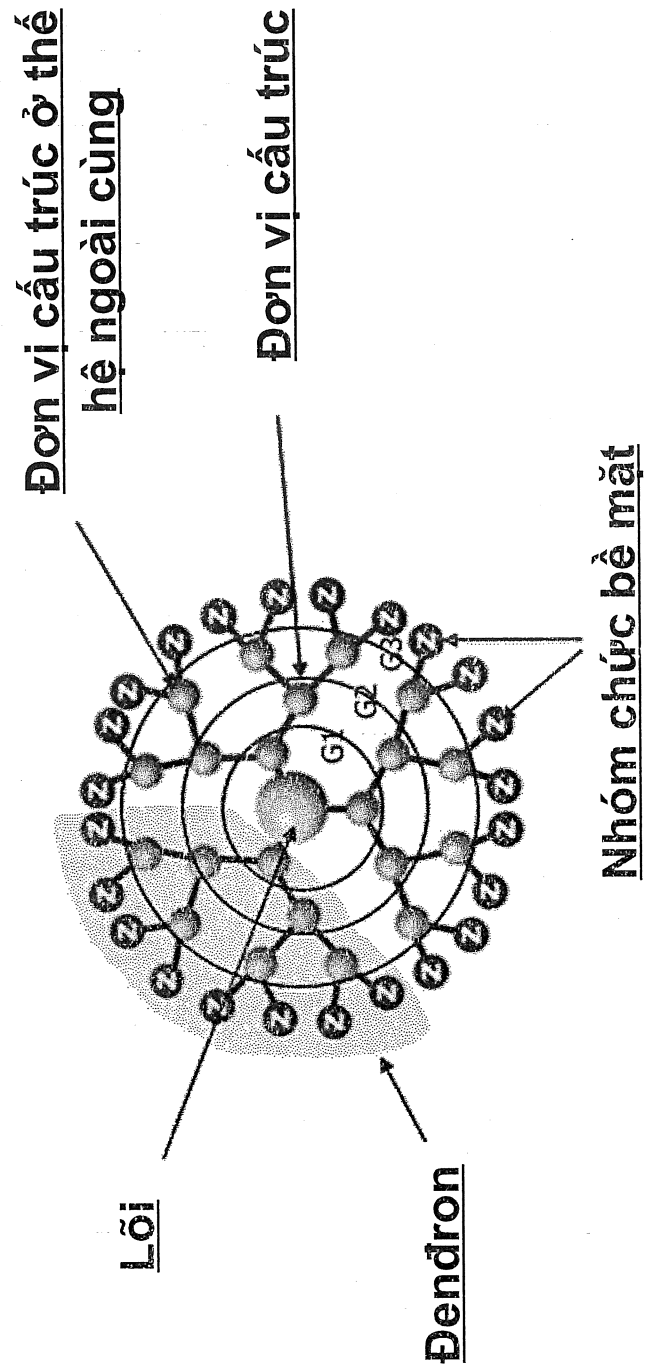


16. Đendríme theo điểm 1, trong đó đendríme có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 90 đến 120kDa.

17. Đendríme theo điểm 16, trong đó đendríme có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 103 đến 107kDa.

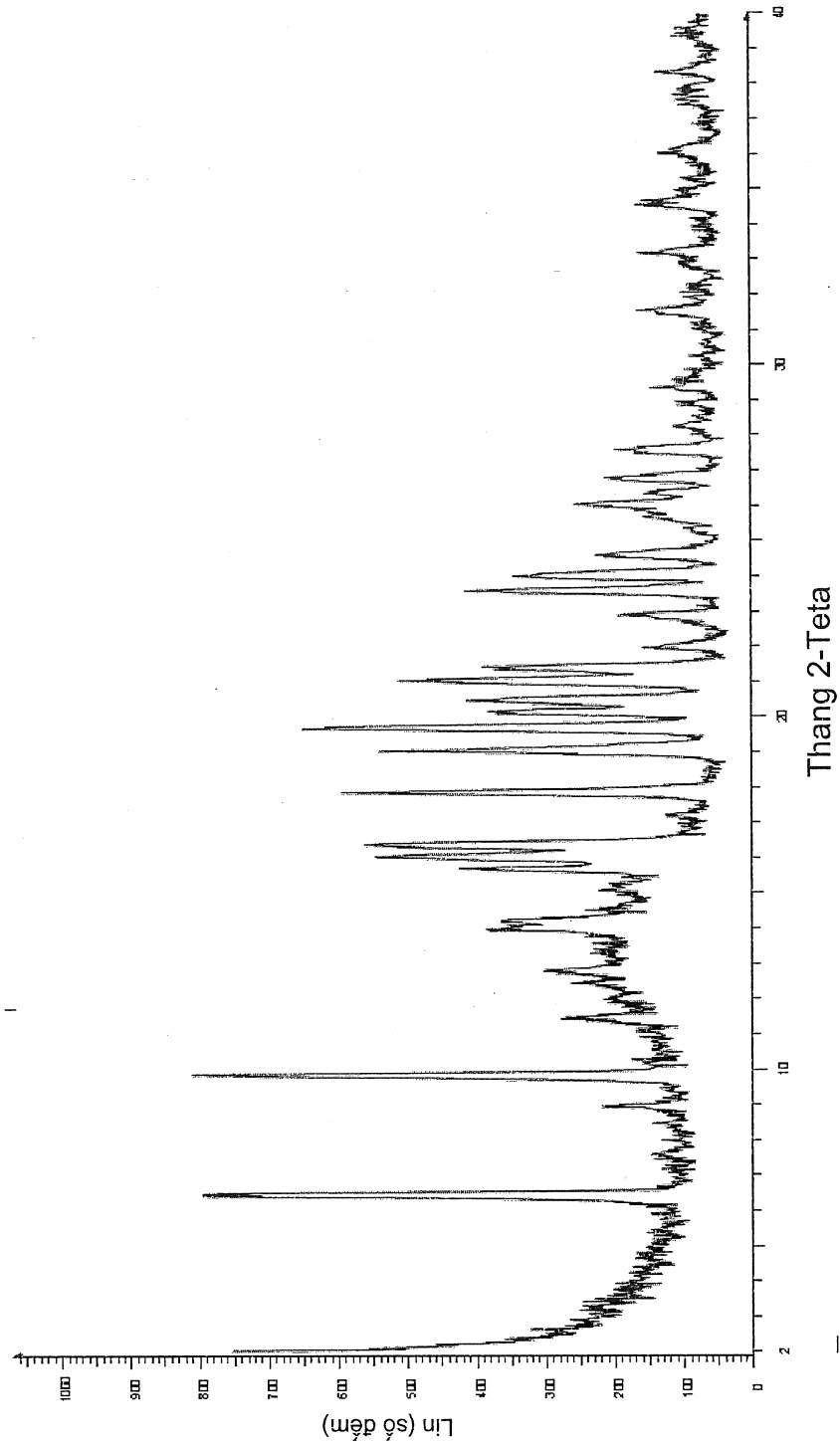
18. Dược phẩm chứa đendríme theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược, chất mang và chất pha loãng dược dụng.

1/20

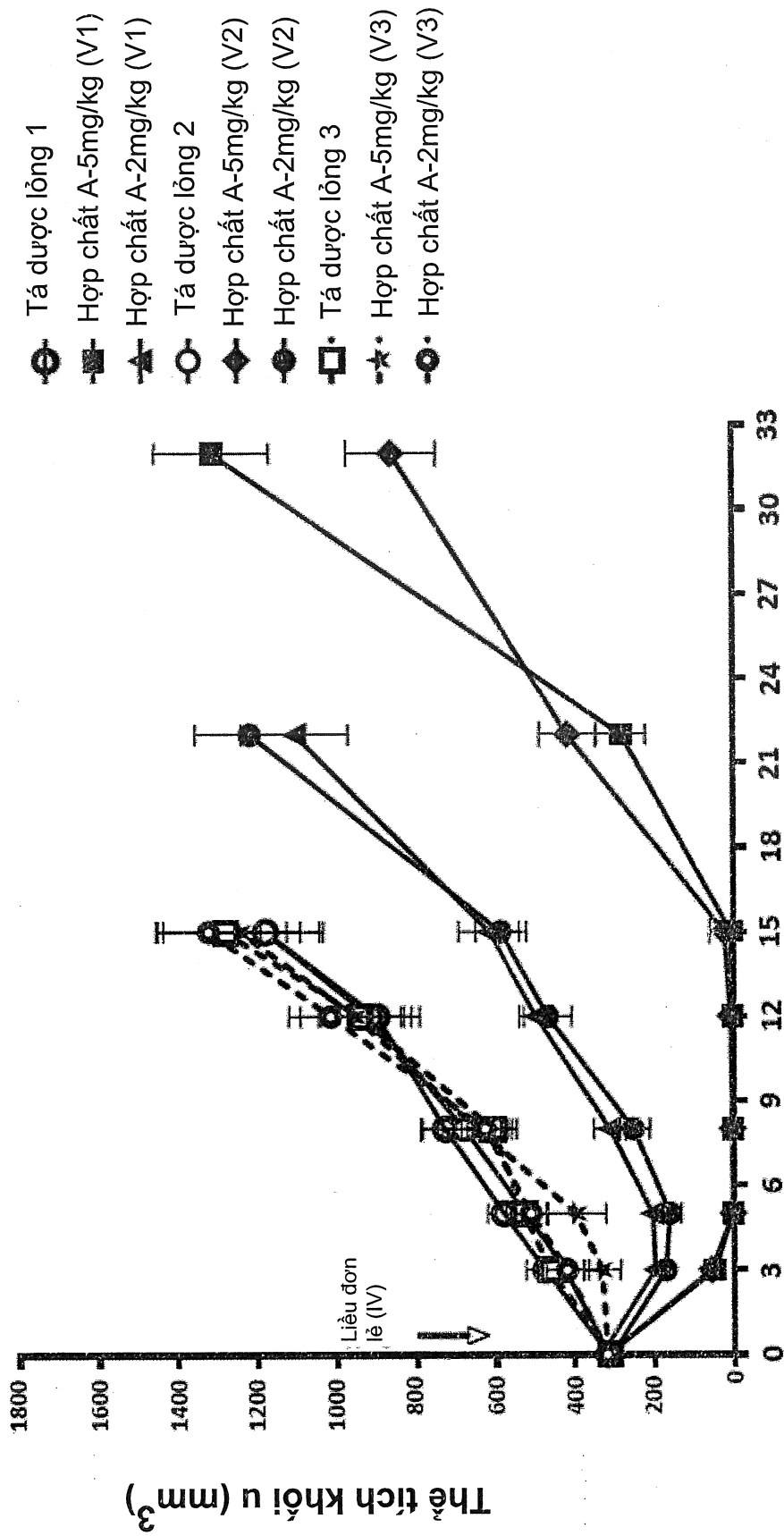


Hình 1

2/20

**Hình 2**

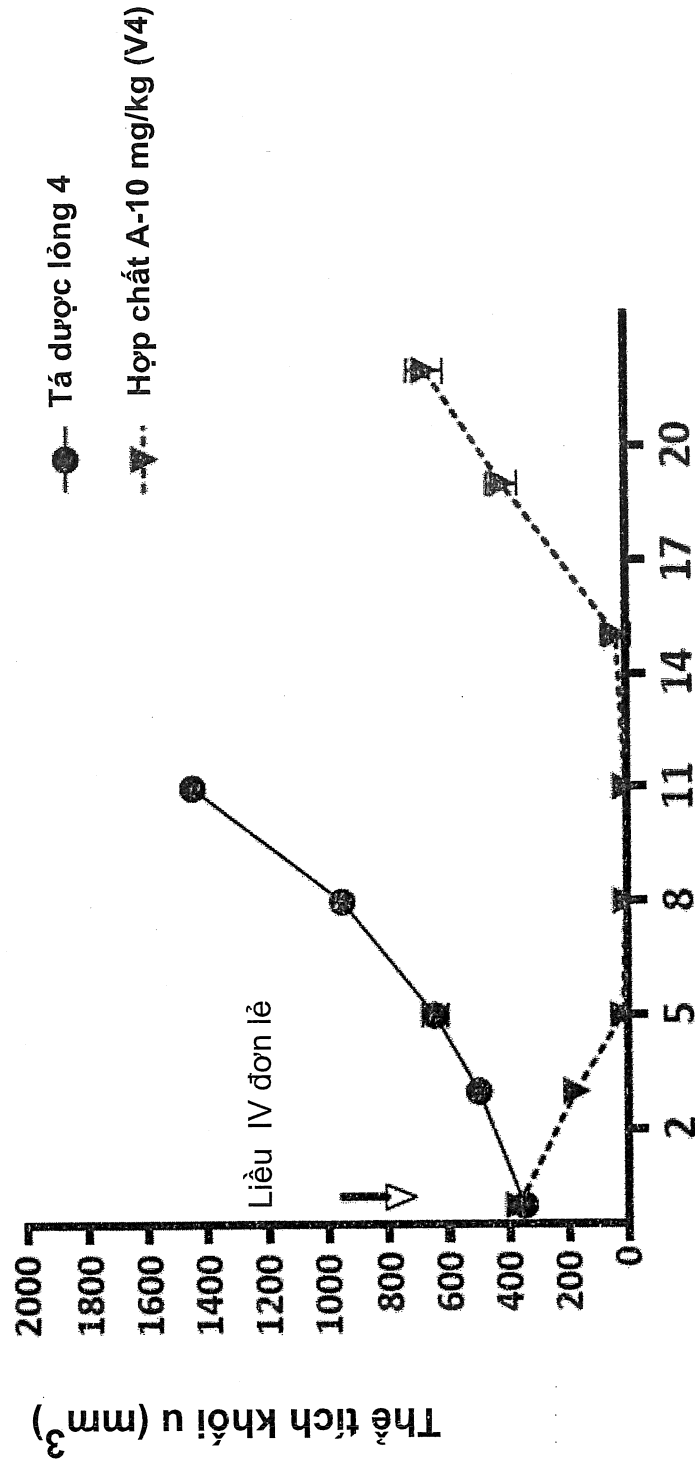
3/20



Số ngày sau khi được phân ngẫu nhiên

Hình 3A

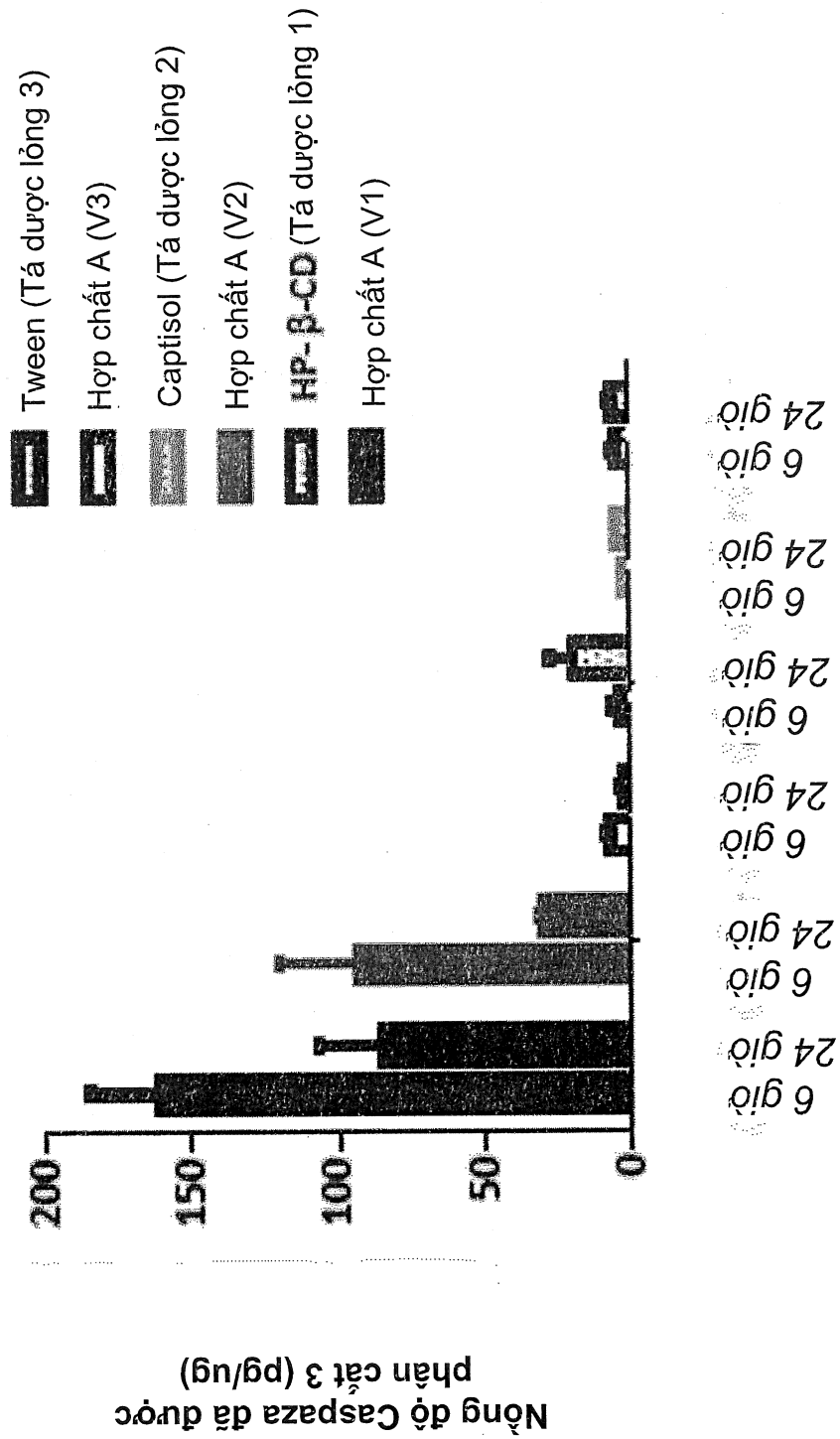
4/20



Số ngày sau khi được phân ngẫu nhiên

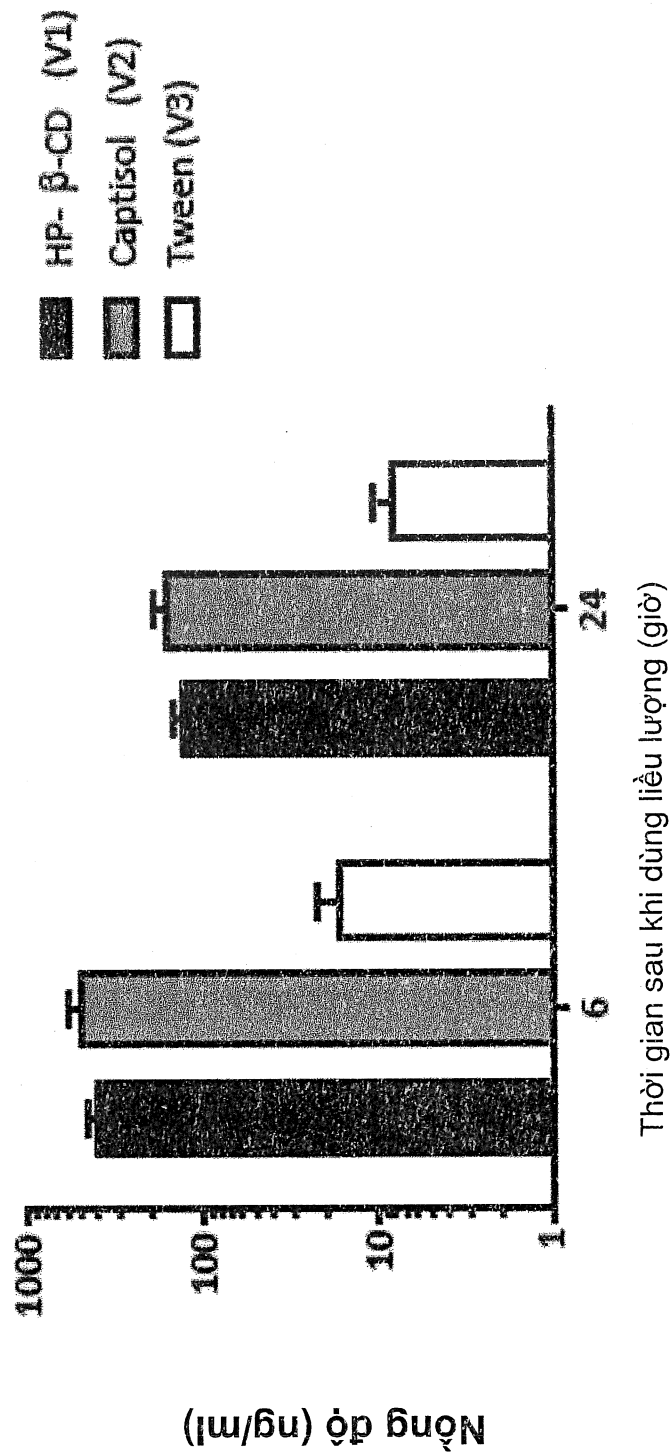
Hình 3B

5/20

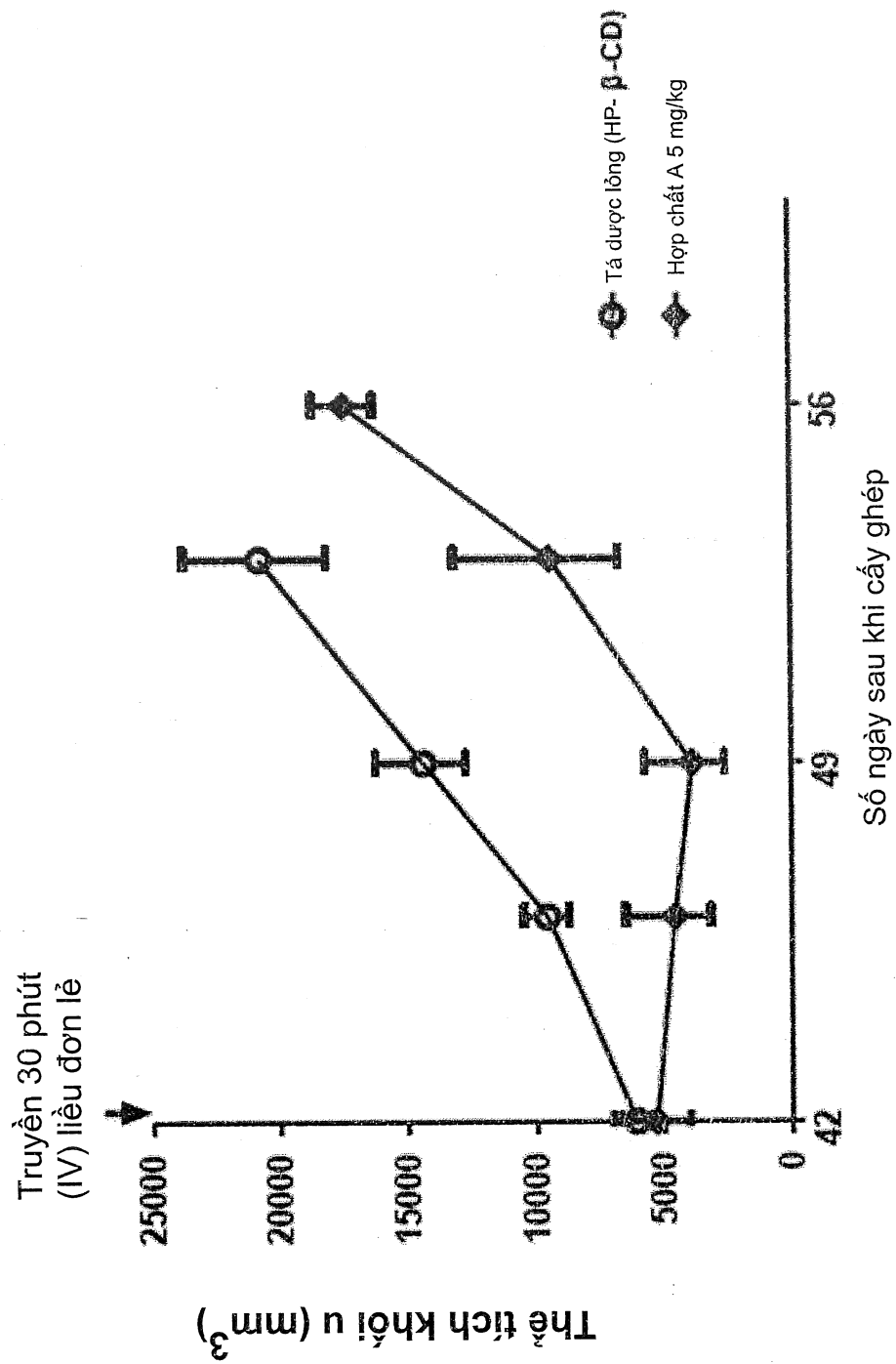


Hình 4

6/20

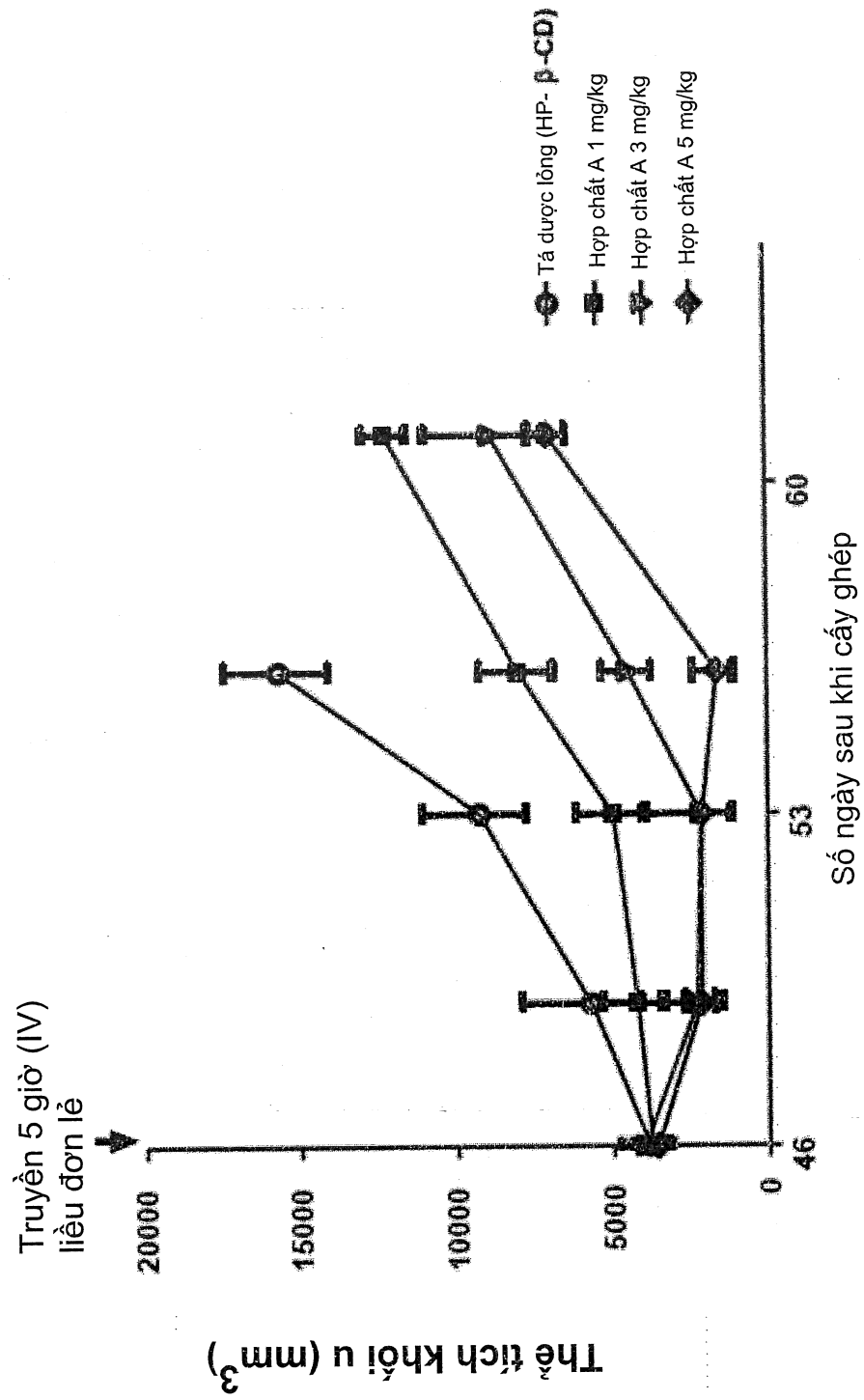
**Hình 5**

7/20



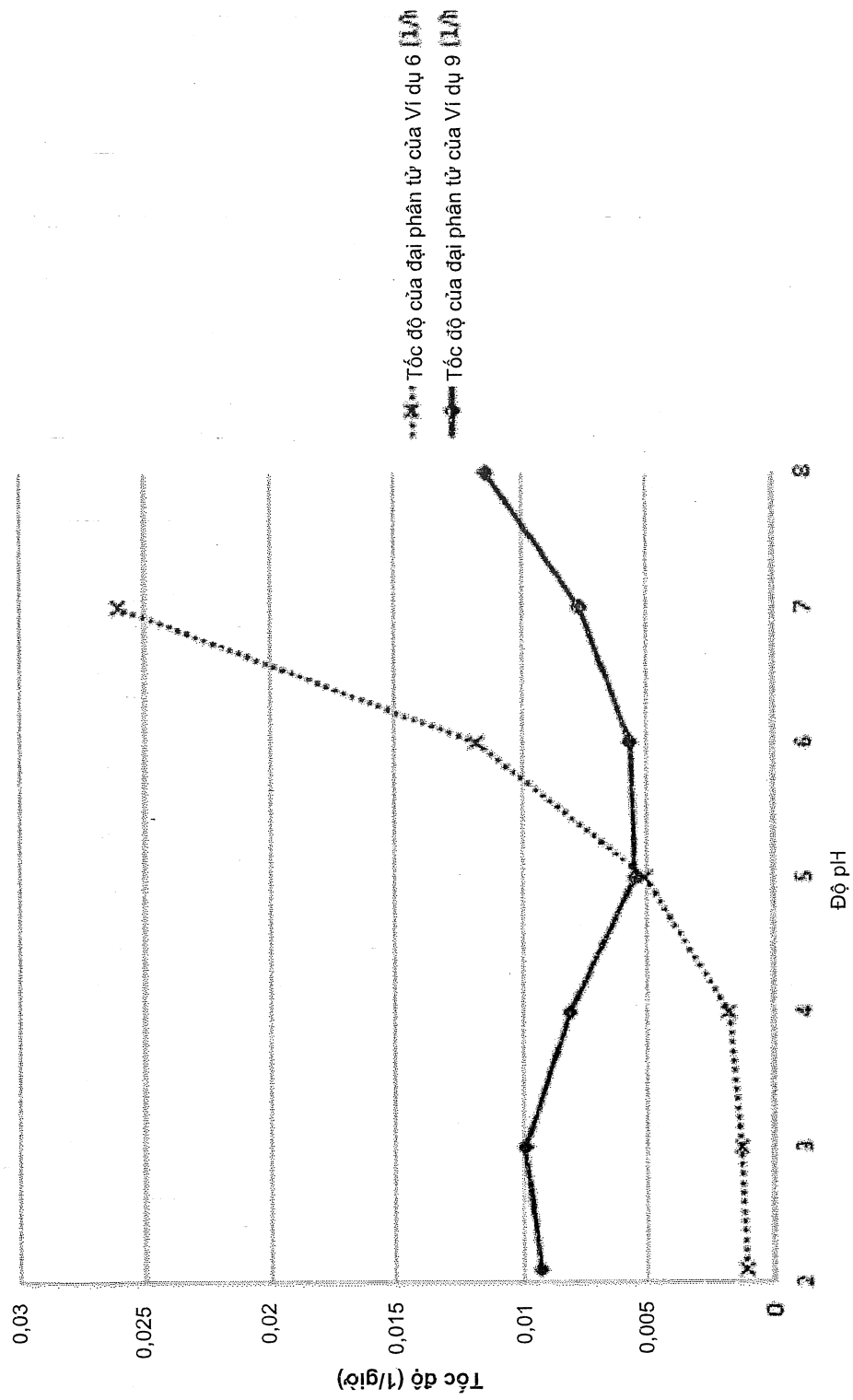
Hình 6

8/20



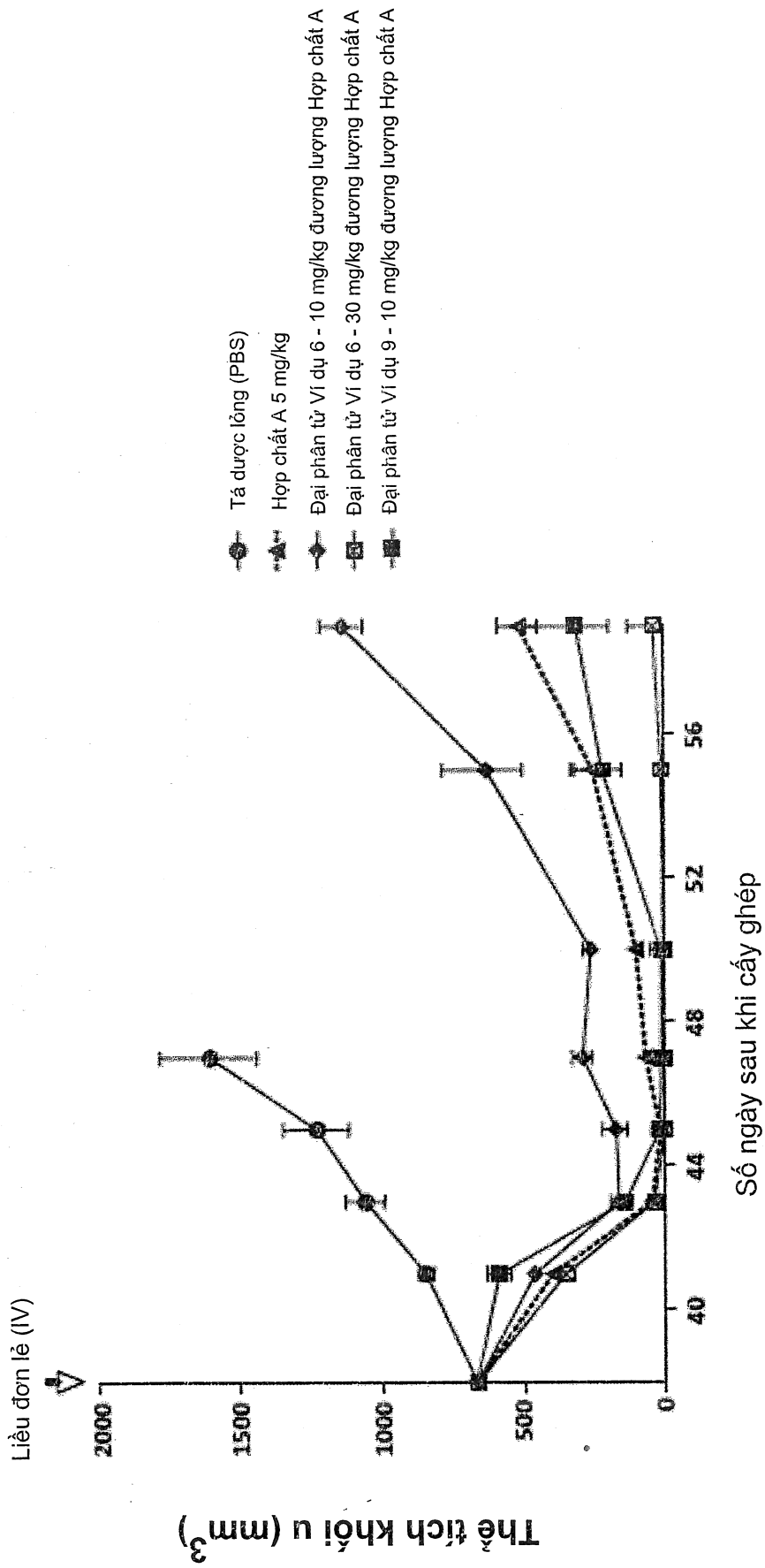
Hình 7

9/20

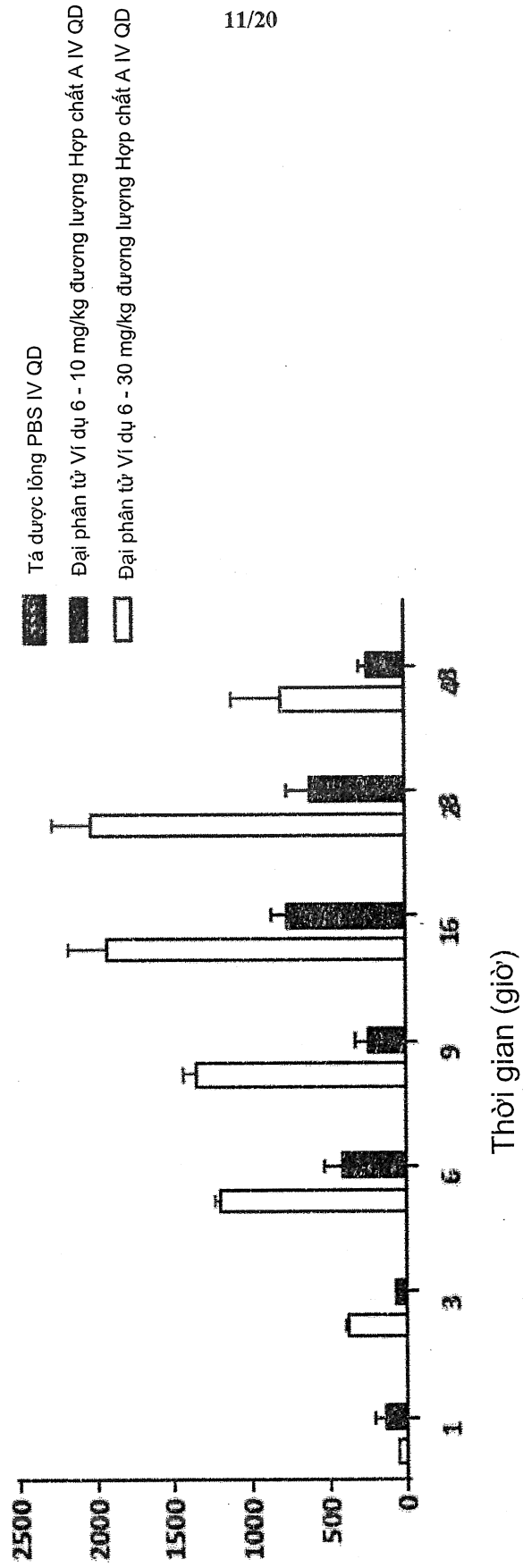


Hình 8

10/20

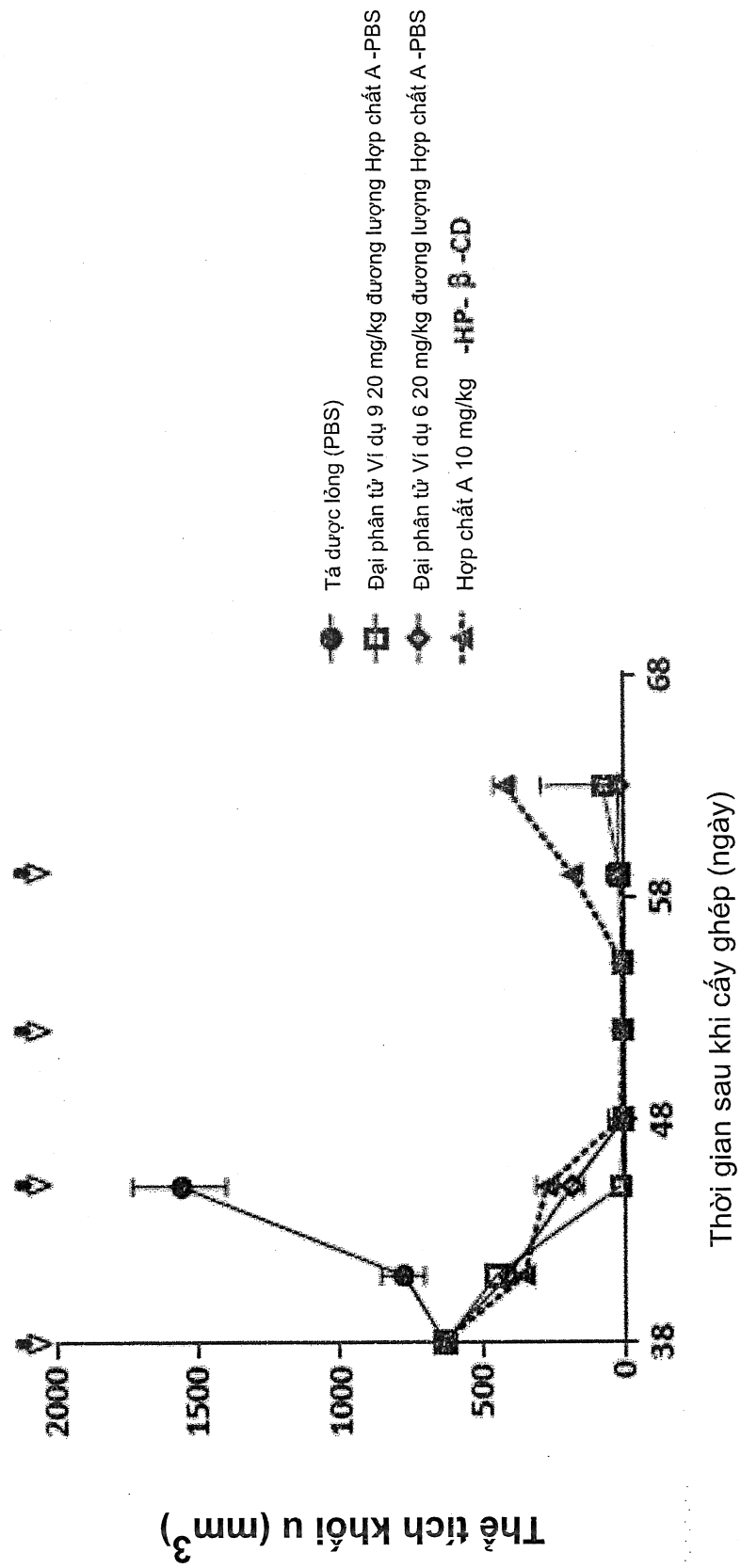


Hình 9



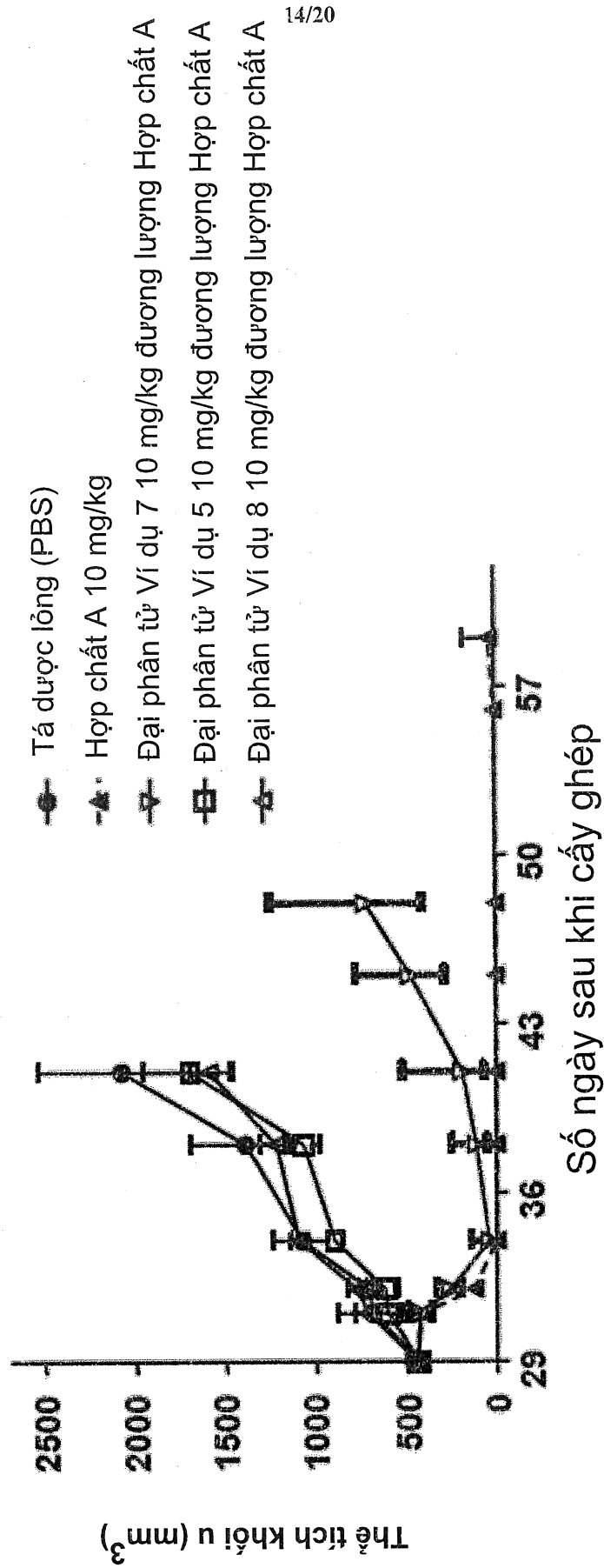
Hình 10

12/20



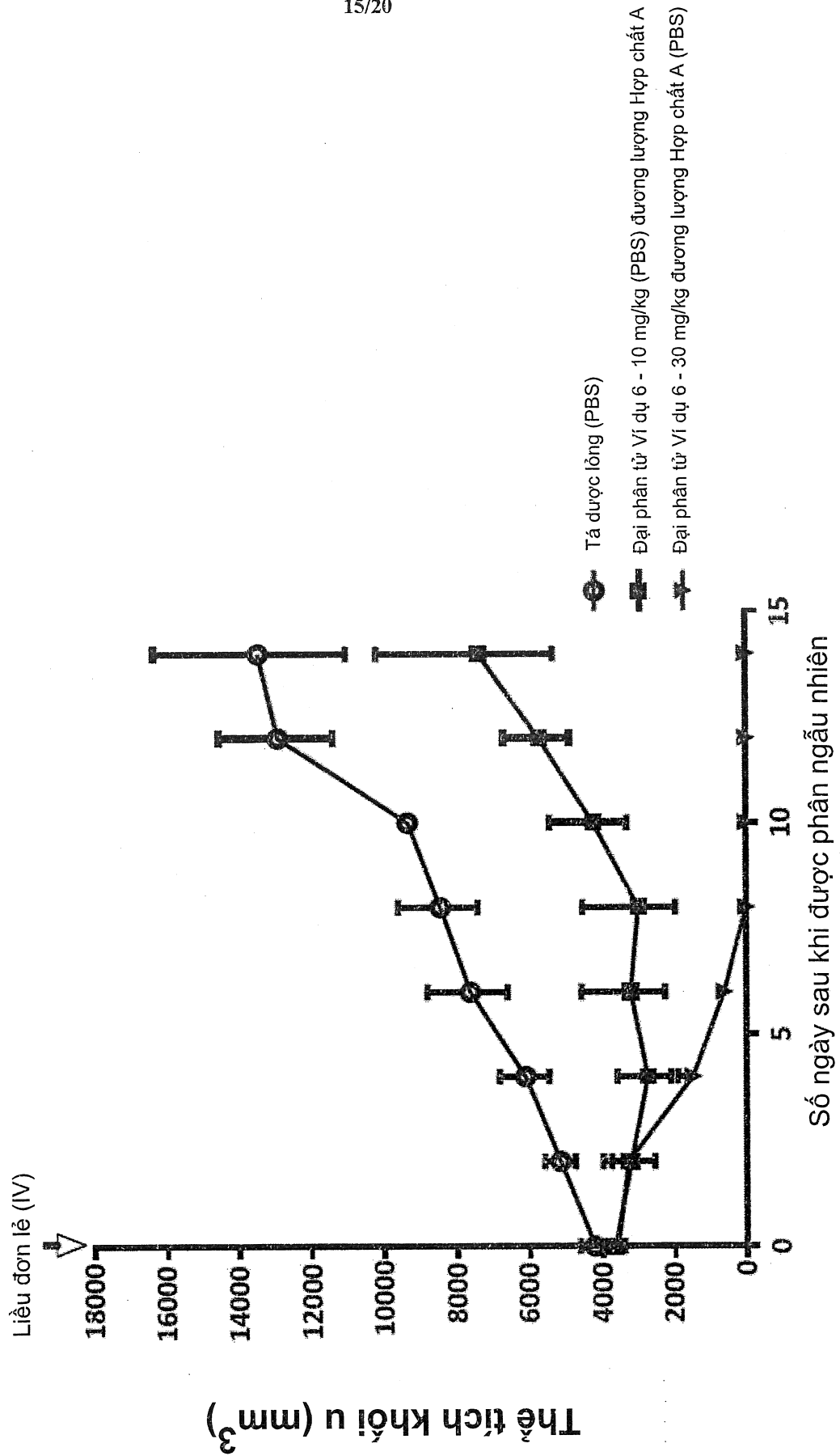
Hình 11





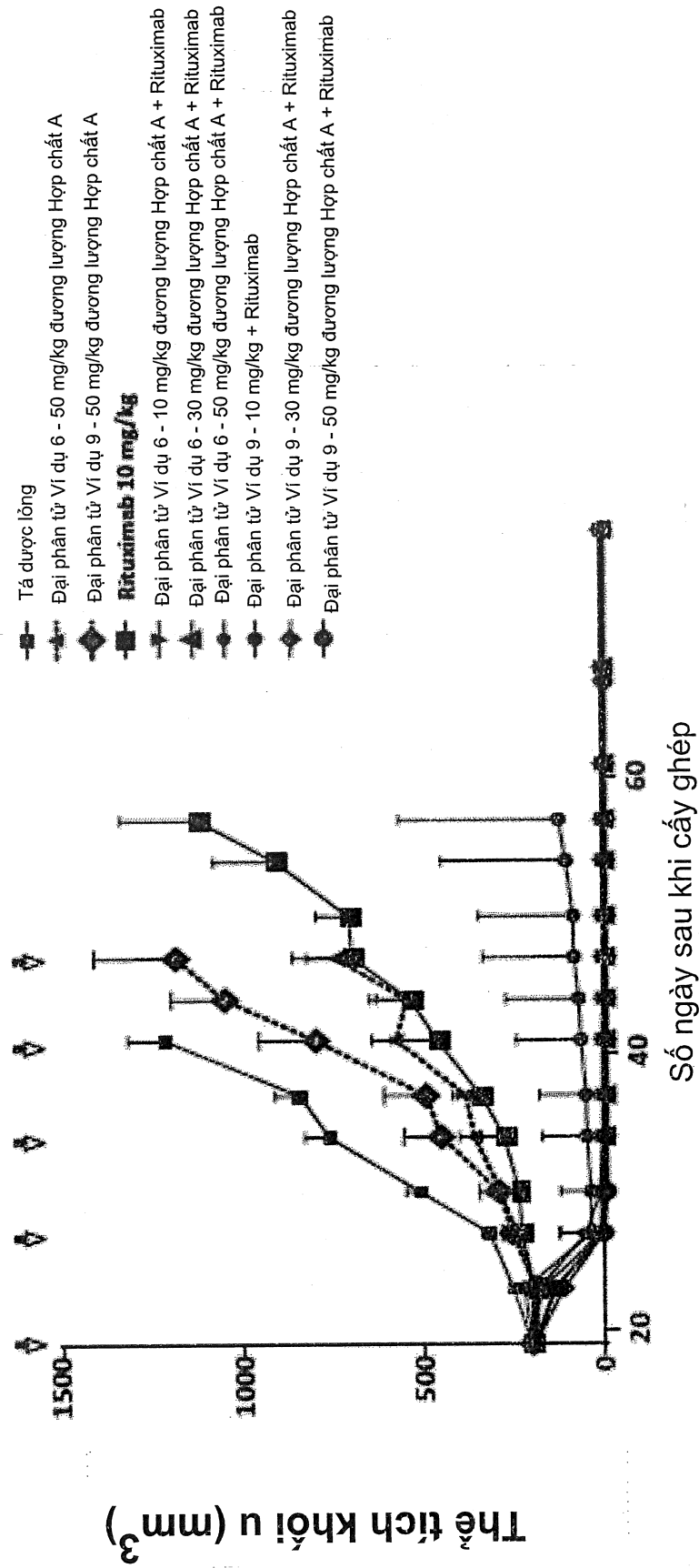
Hình 13

15/20



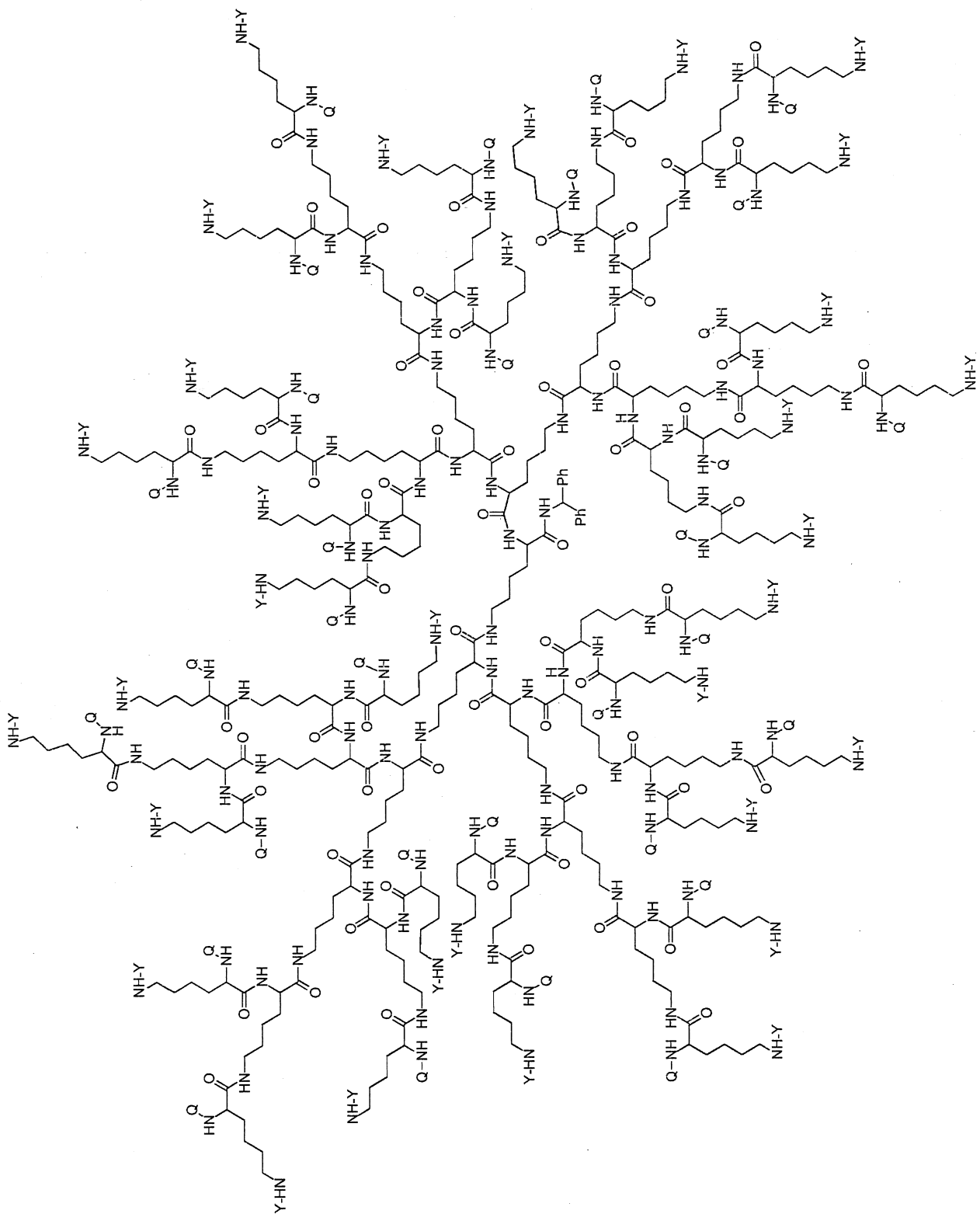
Hình 14

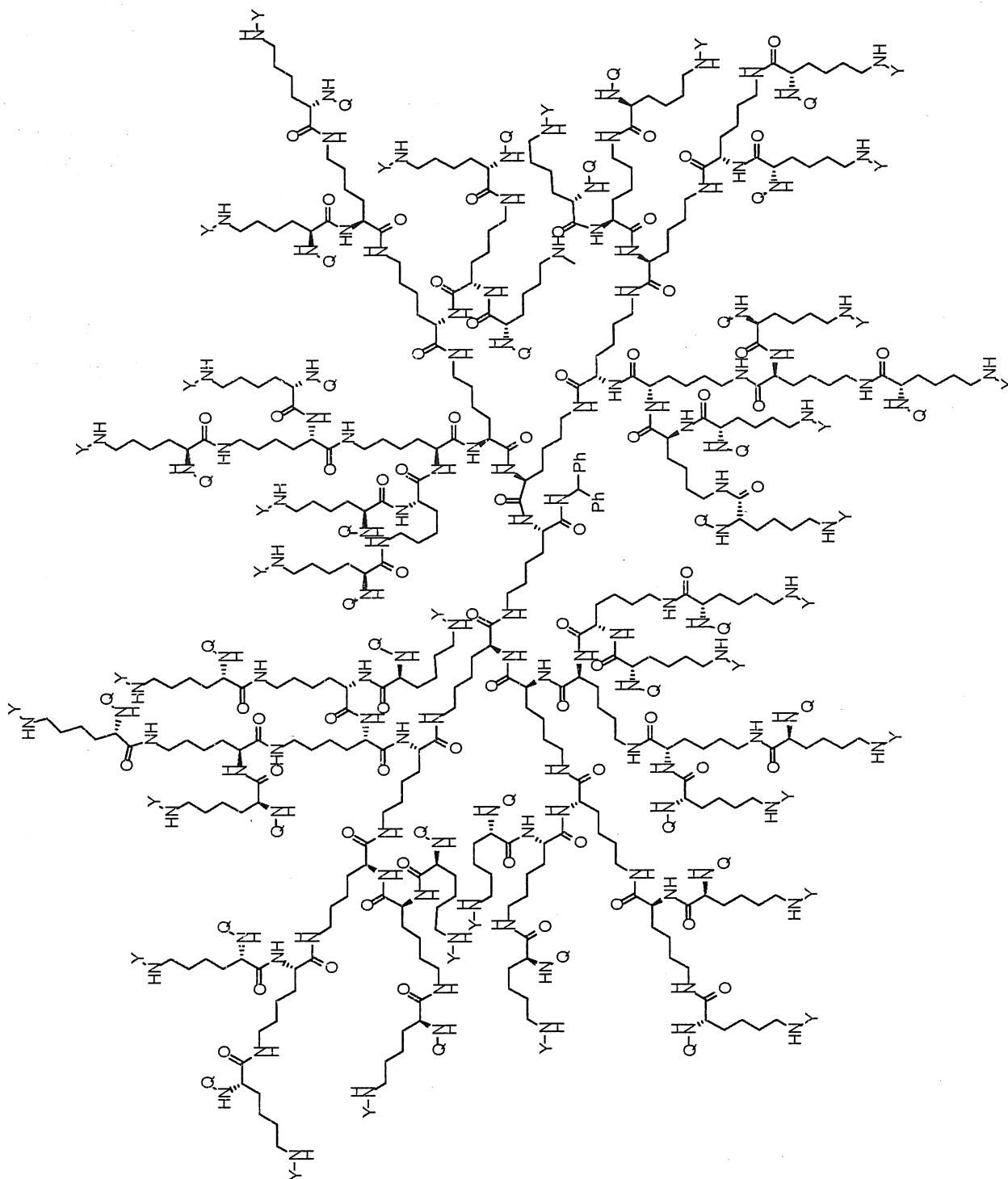
16/20



Hình 15

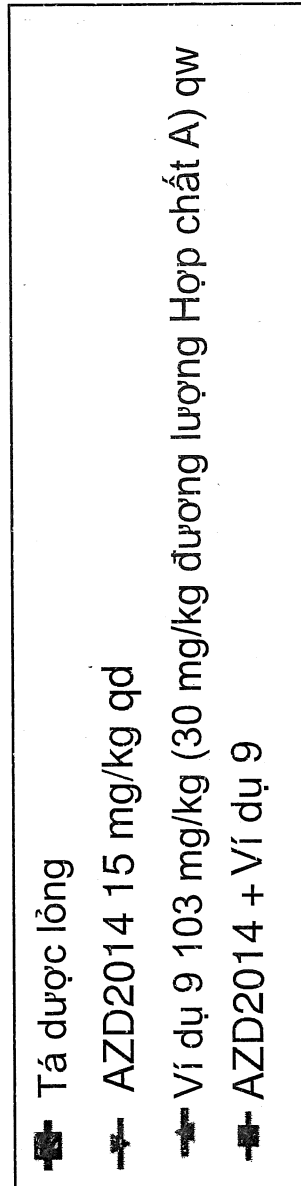
17/20

**Hình 16**

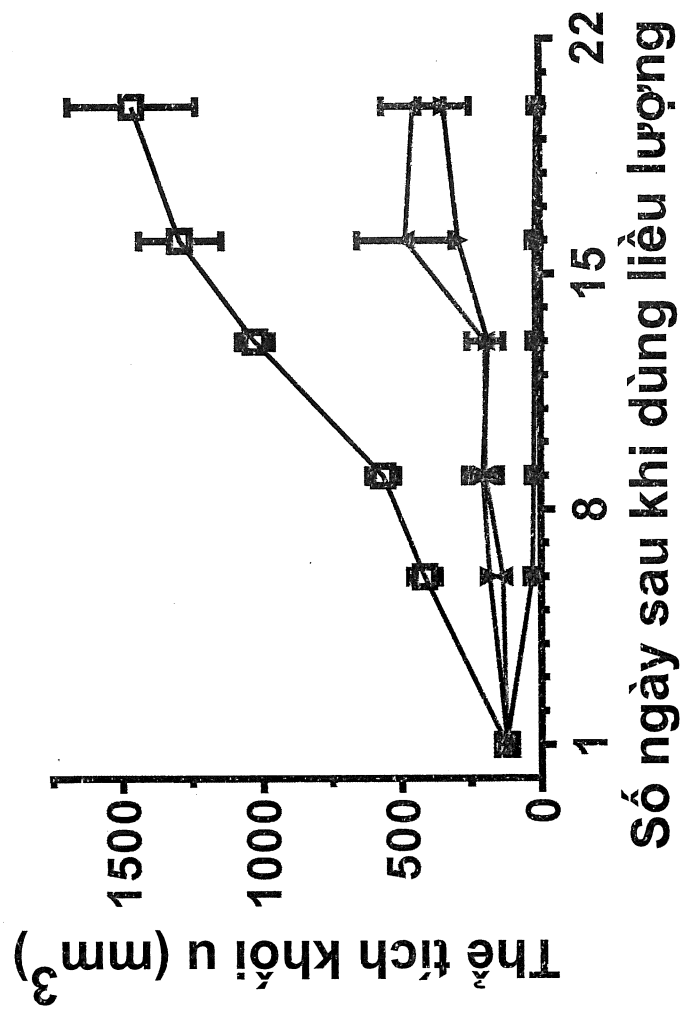


Hinh 17

19/20

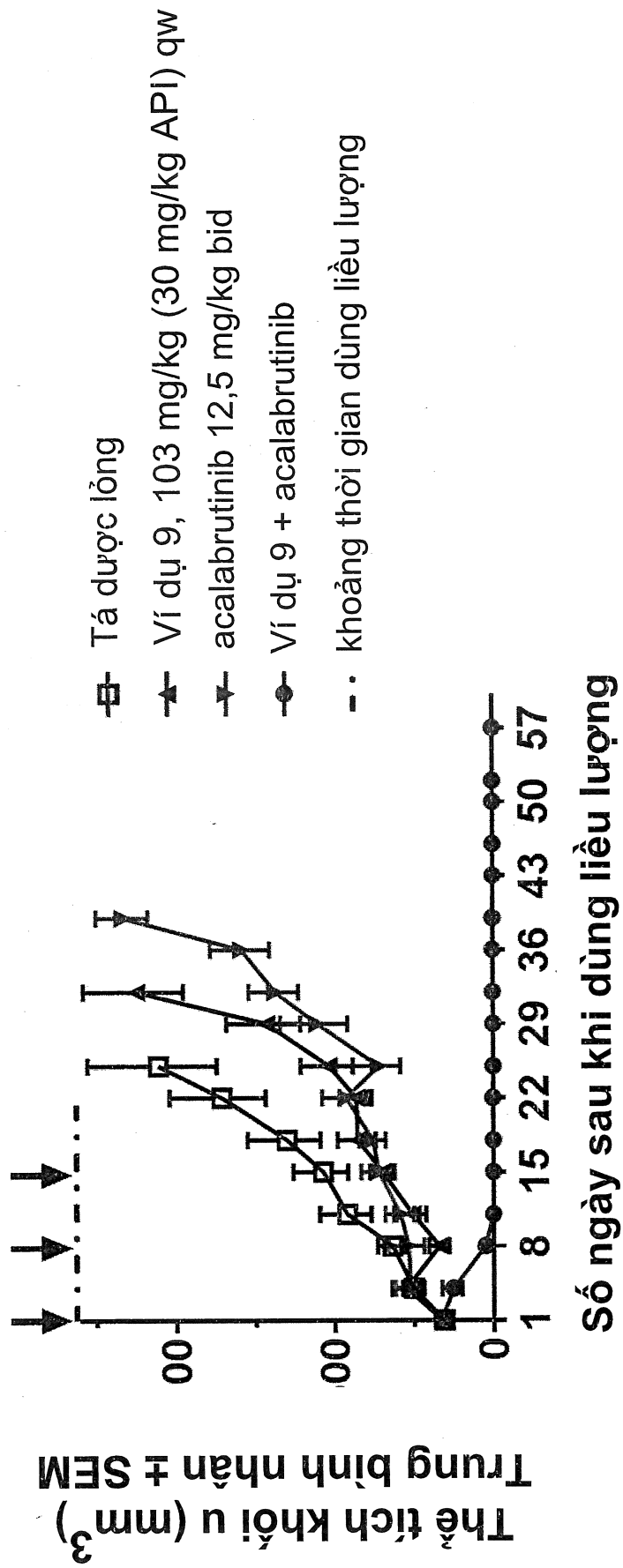


NCI-H1048



Hình 18

20/20



Hình 19