



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

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

(11) 
1-0021460

(51)⁷ **A61K 31/55, 38/31, 9/00**

(13) **B**

(21)	1-2014-04403	(22)	30.05.2013		
(86)	PCT/JP2013/065637	30.05.2013	(87)	WO2013/180310A1	05.12.2013
(30)	61/653,524	31.05.2012	US		
(45)	26.08.2019	377	(43)	27.04.2015	325
(73)	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japan				
(72)	FUJIKI, Hiroyuki (JP), AIHARA, Miki (JP), KINOSHITA, Shizuo (JP)				
(74)	Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)				

(54) **TỔ HỢP DƯỢC PHẨM VÀ KIT DÙNG ĐỂ NGĂN CHẶN SỰ TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH THẬN ĐA U NANG VÀ/HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN ĐA U NANG**

(57) Sáng chế đề cập đến tổ hợp dược phẩm có các hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị rất tốt đối với bệnh thận đa u nang. Sáng chế đề cập đến thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang chứa tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin. Sáng chế còn đề cập đến kit để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang (polycystic kidney disease-PKD).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thận đa u nang được phân loại thành ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease-bệnh thận đa nang do gen di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường) và ARPKD (autosomal recessive polycystic kidney disease-bệnh thận đa nang do gen di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường). Trong cả hai loại bệnh thận đa u nang này, có nhiều nang phát triển trong vỏ và tủy của thận, dẫn đến rối loạn chức năng thận kèm theo sự teo và hóa xơ đáng kể. Khi bệnh này tiến triển, thận phát triển nở to, dẫn đến suy thận mà cần phải thẩm tách.

Trong các tế bào biểu mô của nang trong đó các nang phát triển từ các tế bào ống, AMP vòng (cAMP) hoạt hóa protein kinaza A (PKA), và một loạt con đường MAP kinaza (MAPK) được hoạt hóa để gây sự tăng sinh tế bào. Trong các tế bào biểu mô của nang, sự biểu hiện của thụ thể vasopresin (vasopressin receptor-V2R) gia tăng và hoạt tính adenylyclaza tăng, mà còn tăng các mức cAMP và thúc đẩy sự tăng sinh tế bào.

Các chất đối kháng thụ thể vasopresin đã được báo cáo là có phản ứng đầy đủ trong các mô hình về bệnh thận đa u nang ở động vật, và tolvaptan đang phát triển trong các thử nghiệm lâm sàng (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 1 và các tài liệu phi sáng chế 1, 2, và 3).

Octreotit, là dẫn xuất của somatostatin mà loại trừ hoạt tính adenylyclaza, cũng được mong đợi là hữu ích như một chất để điều trị ADPKD, và các kết quả thử nghiệm lâm sàng về nó đã được báo cáo gần đây (xem tài liệu phi sáng chế 4).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP4-154765A

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Nat. Med., 2003, 9(10):1323-6

Tài liệu phi sáng chế 2: J. Am. Soc. Nephrol., 2005, 16:846-851

Tài liệu phi sáng chế 3: Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 3:1212-1218

Tài liệu phi sáng chế 4: J. Am. Soc. Nephrol., 2010, 21:1052-1061.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất tổ hợp dược phẩm mà có các hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị rất tốt đối với bệnh thận đa u nang.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng các tổ hợp dược phẩm mà có thể có các hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị rất tốt đối với bệnh thận đa u nang. Kết quả, các tác giả sáng chế đã khẳng định được rằng việc sử dụng kết hợp tolvaptan và dẫn xuất của somatostatin, octreotit, có thể tạo ra các hiệu quả điều trị đáng kể (ví dụ, giảm trọng lượng thận) đối với bệnh thận đa u nang, so với việc sử dụng từng hợp chất riêng rẽ. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã khẳng định được rằng tổ hợp dược phẩm của tolvaptan và dẫn xuất của somatostatin có thể tạo ra các hiệu quả điều trị đáng kể đối với bệnh thận đa u nang, ngay cả khi liều lượng của tolvaptan và/hoặc dẫn xuất của somatostatin là quá thấp đến mức không có hiệu quả nếu từng hợp chất này được sử dụng riêng rẽ. Kết quả của nghiên cứu tiếp theo dựa trên phát hiện này, sáng chế đã được hoàn thành.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các tổ hợp dược phẩm sau:

1. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang chứa tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin.
2. Thuốc theo mục 1 chứa tổ hợp của chế phẩm (dược phẩm) chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và chế phẩm (dược phẩm) chứa dẫn xuất của somatostatin.
3. Thuốc theo mục 1 hoặc 2 chứa liều lượng thấp của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó mà không hữu hiệu nếu được sử dụng riêng rẽ.
4. Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó dẫn xuất của somatostatin là octreotit, pasireotit, lanreotit, vapreotit, hoặc muối của chúng.
5. Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó thuốc này là tổ hợp dược phẩm của chế phẩm dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và chế phẩm tiêm được chứa dẫn xuất của somatostatin.
6. Thuốc theo mục 5, trong đó chế phẩm tiêm được chứa dẫn xuất của somatostatin là thuốc dùng dưới da.
7. Thuốc theo mục 5, trong đó chế phẩm tiêm được chứa dẫn xuất của somatostatin là thuốc dùng trong cơ.
8. Thuốc chứa tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang.
9. Kit để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang chứa chế phẩm dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và chế phẩm tiêm được (cụ thể là, thuốc dùng dưới da hoặc thuốc dùng trong cơ) chứa dẫn xuất của somatostatin.
10. Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó là tolvaptan và dẫn xuất của somatostatin là octreotit.
11. Thuốc theo mục 8, trong đó tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó là tolvaptan và dẫn xuất của somatostatin là octreotit.

12. Kit theo mục 9, trong đó tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó là tolvaptan và dẫn xuất của somatostatin là octreotit.

Hiệu quả của sáng chế

Thuốc chứa tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin theo sáng chế tạo ra các hiệu quả điều trị đáng kể đối với bệnh thận đa u nang (ví dụ, hiệu quả ngăn chặn sự tăng trọng lượng thận, hiệu quả cải thiện chức năng thận, v.v.), so với việc sử dụng từng chất riêng rẽ. Tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin tạo ra các hiệu quả điều trị đáng kể đối với bệnh thận đa u nang, ngay cả khi liều lượng của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc dẫn xuất của somatostatin là quá thấp đến mức không có hiệu quả nếu từng hợp chất được sử dụng riêng rẽ.

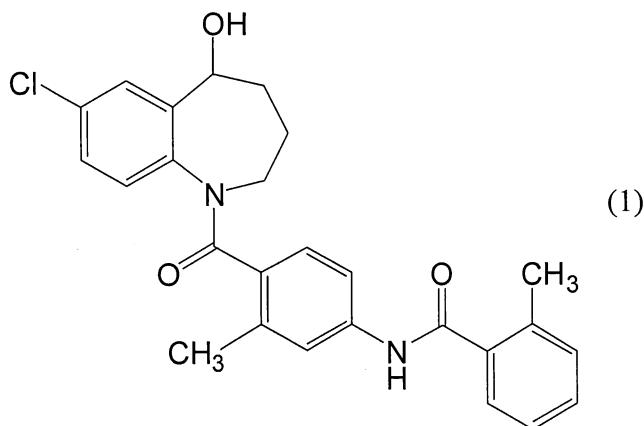
Bởi vì tổ hợp dược phẩm theo sáng chế có thể duy trì tác dụng thuốc trong khi giảm các tác dụng phụ, sự tạo ra hiệu quả điều trị cao trong khi duy trì chất lượng cuộc sống (quality of life-QOL) của các bệnh nhân mắc bệnh thận đa u nang có thể đạt được.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đặc trưng của thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang theo sáng chế là chứa tổ hợp dược phẩm của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin.

1. Tolvaptan và tiền dược chất của nó

Tolvaptan là tên gọi chung cho 7-clo-5-hydroxy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin, có công thức (1).



Tolvaptan chứa nguyên tử cacbon liên kết với nhóm hydroxy làm cacbon bất đối xứng, như được thể hiện trong công thức (I). Do đó, tolvaptan có một cặp chất đồng phân đối ảnh (các chất đồng phân đối ảnh R- và S-) trên cơ sở cacbon bất đối xứng. Thuật ngữ “tolvaptan” được sử dụng ở đây chứa chất đồng phân đối ảnh R, chất đồng phân đối ảnh S, và hỗn hợp của hai chất đồng phân này theo tỷ lệ bất kỳ. Tốt hơn nếu tolvaptan là chất đồng phân đối ảnh R, chất đồng phân đối ảnh S, hoặc hợp chất raxemic (hỗn hợp cân bằng của chất đồng phân đối ảnh R và chất đồng phân đối ảnh S); và tốt hơn nữa là hợp chất raxemic.

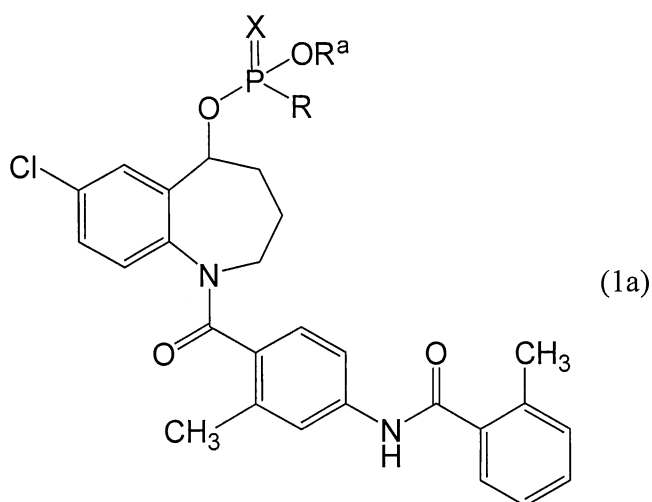
Tolvaptan có thể là tinh thể, vô định hình, hoặc hỗn hợp của hai loại trên. Khi các tinh thể có hai hoặc nhiều hiện tượng đa hình, tolvaptan có tất cả các hiện tượng đa hình.

Tolvaptan có thể là như vậy sao cho một hoặc nhiều nguyên tử trong phân tử của tolvaptan được thay bằng một hoặc nhiều đồng vị của nó. Các ví dụ về các đồng vị như vậy bao gồm đơteri (^2H), triti (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , và đồng vị tương tự.

Tolvaptan có thể là ở dạng, ví dụ, anhydrit, solvat (ví dụ, hydrat, alcolat, v.v.), muối, hoặc các tinh thể đôi.

Tolvaptan có thể là tiền dược chất. Tiền dược chất này là hợp chất thu được bằng cách cải biến hợp chất hoạt tính (tolvaptan) nhằm cải thiện độ tan trong nước, cải thiện độ ổn định, cải thiện tính khả dụng sinh học, v.v..

Ví dụ về tiền dược chất là hợp chất được sản xuất bằng cách phosphoryl hóa nhóm hydroxy của tolvaptan. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm hợp chất benzazepin có công thức (1a) dưới đây hoặc muối của chúng, mà được bộc lộ trong JP2009-521397A.

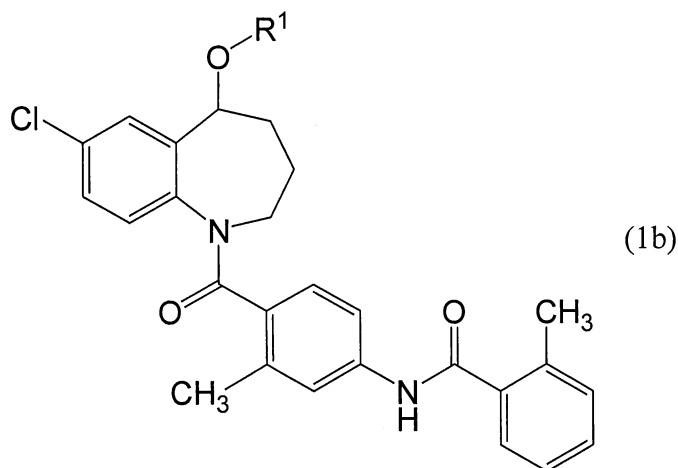


(trong đó R là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy tùy ý có nhóm bảo vệ, nhóm mercapto tùy ý có nhóm bảo vệ, hoặc nhóm amino tùy ý có một hoặc hai nhóm bảo vệ; R^a là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxy; và X là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh).

Trong công thức (1a), không có giới hạn cụ thể về “nhóm bảo vệ” cho nhóm hydroxy tùy ý có nhóm bảo vệ, nhóm mercapto tùy ý có nhóm bảo vệ, hoặc nhóm amino tùy ý có một hoặc hai nhóm bảo vệ, được thể hiện bởi R. Các ví dụ đặc trưng của các nhóm bảo vệ bao gồm các nhóm alkyl thấp (ví dụ, các nhóm C₁₋₆ alkyl, như methyl và ethyl), các nhóm phenyl-alkyl thấp (ví dụ, các nhóm phenyl-C₁₋₆ alkyl, như benzyl và phenetyl), các nhóm alkoxycarbonyl thấp (ví dụ, các nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl, như metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, và tert-butoxycarbonyl), và nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ hydroxy được thể hiện bởi R^a trong công thức (1a) gồm các nhóm nêu trên đây làm các ví dụ về “nhóm bảo vệ” được nêu trong R.

Các ví dụ khác về các tiền dược chất bao gồm hợp chất thu được bằng cách axyl hóa nhóm hydroxy của tolavaptan. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm hợp chất benzazepin có công thức (1b) dưới đây hoặc muối của chúng, mà được mô tả trong WO2009/001968 (JP2010-531293A).



trong đó R^1 là nhóm được chọn trong số các nhóm từ (1-1) đến (1-7) dưới đây:

(1-1) nhóm $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$

(trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, R^2 là (2-1) nhóm hydroxy; (2-2) nhóm alkoxy thấp tùy ý được thế nhóm hydroxy, nhóm alkanoyl thấp, nhóm alkanoyloxy thấp, nhóm alkoxycarbonyloxy thấp, nhóm xycloalkyloxycarbonyloxy, hoặc 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl; hoặc (2-3) nhóm amino tùy ý được thế nhóm hydroxy-alkyl thấp);

(1-2) nhóm $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$

(trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, R^3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl thấp, R^4 là (4-1) nguyên tử hydro; (4-2) nhóm alkyl thấp tùy ý được thế nguyên tử halogen, nhóm alkylamino thấp, nhóm alkoxycarbonyl thấp, hoặc 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl; hoặc (4-3) nhóm alkoxycarbonyl thấp tùy ý được thế nguyên tử halogen, nhóm alkanoyloxy thấp, hoặc 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, R^3 và R^4 có thể tạo ra nhân dị vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh bằng cách liên kết R^3 và R^4 với nhau, cùng với nguyên tử nitơ mà R^3 và R^4 liên kết với nó, trực tiếp hoặc thông qua nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy, nhân dị vòng này tùy ý được thế (4-4) nhóm alkyl thấp (nhóm alkyl thấp này tùy ý được thế nhóm hydroxy-alkoxy thấp); (4-5) nhóm alkoxycarbonyl thấp; (4-6) nhóm alkylcarbonyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế nhóm carboxyl hoặc nhóm alkoxycarbonyl thấp); (4-7) nhóm arylcarbonyl; hoặc (4-8) nhóm furylcarbonyl);

(1-3) nhóm $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$

(trong đó p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, R^5 là nhóm alkyl thấp, và R^6 là nhóm alkoxycarbonyl thấp-alkyl thấp);

(1-4) nhóm $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{X}-\text{R}^7$

(trong đó q là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, X là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm sulfonyl, và R^7 là nhóm carboxy-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxycarbonyl thấp-alkyl thấp);

(1-5) nhóm $-\text{CO}-\text{R}^8$

(trong đó R^8 là (8-1) nhóm alkyl tùy ý được thế nguyên tử halogen, nhóm alkanoyloxy thấp, hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl này được thế nhóm dihydroxyphosphoryloxy trong đó các nhóm hydroxy tùy ý được thế các nhóm benzyl, và nhóm alkyl thấp), (8-2) nhóm alkoxy thấp được thế nguyên tử halogen, nhóm alkanoyloxy thấp, hoặc nhóm dihydroxyphosphoryloxy, (8-3) nhóm pyridyl, hoặc (8-4) nhóm alkoxyphenyl thấp);

(1-6) nhóm alkyl thấp được thế nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkylthio thấp, nhóm dihydroxyphosphoryloxy, và các nhóm alkanoyloxy thấp; và (1-7) gốc axit amin hoặc peptit tùy ý được bảo vệ bởi một hoặc nhiều các nhóm bảo vệ.

Trong công thức (1b), thuật ngữ “thấp” dùng để chỉ “ C_{1-6} ”, trừ khi ngữ cảnh có quy định khác.

Các ví dụ về các nhóm alkanoyl thấp bao gồm các nhóm C_{2-6} alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như axetyl, n-propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-pentanoyl, tert-butylcarbonyl, và n-hexanoyl.

Các ví dụ về các nhóm alkanoyloxy thấp bao gồm các nhóm C_{2-6} alkanoyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như axetyloxy, n-propionyloxy, n-butyryloxy, isobutyryloxy, n-pentanoyloxy, tert-butylcarbonyloxy, và n-hexanoyloxy.

Các ví dụ về các nhóm alkoxycarbonyloxy thấp bao gồm các nhóm alkoxycarbonyloxy trong đó gốc alkoxy là nhóm C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, n-propoxycarbonyloxy,

isopropoxycarbonyloxy, n-butoxycarbonyloxy, isobutoxycarbonyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, sec-butoxycarbonyloxy, n-pentyloxycarbonyloxy, neopentyloxycarbonyloxy, n-hexyloxycarbonyloxy, iso-hexyloxycarbonyloxy, và 3-metyl pentyloxycarbonyloxy.

Các ví dụ về các nhóm xycloalkyloxycarbonyloxy bao gồm các nhóm xycloalkyloxycarbonyloxy trong đó gốc xycloalkyl là nhóm C_{3-8} xycloalkyl, như xyclopropyloxycarbonyloxy, xyclobutyloxycarbonyloxy, xyclopentyloxycarbonyloxy, xyclohexyloxycarbonyloxy, xycloheptyloxycarbonyloxy, và xyclooctyloxycarbonyloxy.

Các ví dụ về các nhóm xycloalkylcarbonyl bao gồm các nhóm xycloalkylcarbonyl trong đó gốc xycloalkyl là nhóm C_{3-8} xycloalkyl, như xyclopropylcarbonyl, xyclobutylcarbonyl, xyclopentylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl, xycloheptylcarbonyl, và xyclooctylcarbonyl.

Các ví dụ về các nhóm alkoxy thấp bao gồm các nhóm C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, n-hexyloxy, iso-hexyloxy, và 3-metyl pentyloxy.

Các ví dụ về các nhóm hydroxy-alkyl thấp bao gồm các nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến ba nhóm hydroxy, như hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl, 1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl, 5-hydroxypentyl, 6-hydroxyhexyl, 3,3-dimetyl-3-hydroxypropyl, 2-metyl-3-hydroxypropyl, và 2,3,4-trihydroxybutyl.

Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm các nhóm C_{1-10} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, iso-hexyl, và 3-metyl pentyl.

Các ví dụ về các nhóm alkyl thấp bao gồm các nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, iso-hexyl, và 3-metyl pentyl.

Các ví dụ về các nguyên tử halogen bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Các ví dụ về các nhóm alkylamino thấp bao gồm các nhóm amino được thế một đến hai nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-hexylamino, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, di-n-butylamino, di-n-pentylamino, di-n-hexylamino, N-metyl-N-etylamino, N-etyl-N-n-propylamino, N-metyl-N-n-butylamino, và N-metyl-N-n-hexylamino.

Các ví dụ về các nhóm alkoxy-carbonyl thấp bao gồm các nhóm alkoxy-carbonyl trong đó gốc alkoxy là nhóm C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, n-pentyloxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl, n-hexyloxycarbonyl, isohexyloxycarbonyl, và 3-metylpentyloxycarbonyl.

Các ví dụ về các nhân dị vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh được tạo ra bằng cách liên kết R^3 và R^4 với nhau, cùng với nguyên tử nitơ mà R^3 và R^4 liên kết với nó, trực tiếp hoặc thông qua nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy bao gồm pyrrolidin, imidazolidin, piperazin, piperidin, và morpholin.

Các ví dụ về các nhóm hydroxy-alkoxy thấp bao gồm các nhóm hydroxyalkoxy mà có một hoặc hai nhóm hydroxy, gốc alkoxy là nhóm C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như hydroxymetoxy, 2-hydroxyetoxy, 1-hydroxyetoxy, 3-hydroxypropoxy, 4-hydroxybutoxy, 5-hydroxypentyloxy, 6-hydroxyhexyloxy, 1,1-dimetyl-2-hydroxyetoxy, và 2-metyl-3-hydroxypropoxy.

Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyl bao gồm các nhóm alkylcarbonyl trong đó gốc alkyl là nhóm C_{1-20} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metylcarbonyl, etylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, neopentylcarbonyl, n-hexylcarbonyl, isohexylcarbonyl, 3-metylpentylcarbonyl, n-heptylcarbonyl, n-octylcarbonyl, n-nonylcarbonyl, n-dexylcarbonyl, n-undexylcarbonyl, n-dodexylcarbonyl, n-tridexylcarbonyl, n-tetradexylcarbonyl, n-pentadexylcarbonyl, n-hexadexylcarbonyl, n-heptadexylcarbonyl, n-octadexylcarbonyl, n-nonadexylcarbonyl,

và n-icosylcarbonyl.

Các ví dụ về các nhóm arylcarbonyl bao gồm phenylcarbonyl và (1- hoặc 2-)naphthylcarbonyl.

Các ví dụ về nhóm furylcarbonyl bao gồm (2- hoặc 3-)furylcarbonyl.

Các ví dụ về các nhóm alkoxycarbonyl thấp-alkyl thấp bao gồm các nhóm alkoxycarbonylalkyl trong đó gốc alkoxy là nhóm C₁₋₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và gốc alkyl là nhóm C₁₋₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metoxycarbonylmethyl, etoxycarbonylmethyl, 2-metoxycarbonyl-ethyl, 2-etoxycarbonyl-ethyl, 1-etoxycarbonyl-ethyl, 3-metoxycarbonyl-propyl, 3-etoxycarbonyl-propyl, 4-etoxycarbonyl-butyl, 5-isopropoxycarbonyl-pentyl, 6-n-propoxycarbonyl-hexyl, 1,1-dimethyl-2-n-butoxycarbonyl-ethyl, 2-methyl-3-tert-butoxycarbonyl-propyl, 2-n-pentyloxycarbonyl-ethyl, và n-hexyloxycarbonylmethyl.

Các ví dụ về các nhóm carboxy-alkyl thấp bao gồm các nhóm carboxyalkyl trong đó gốc alkyl là nhóm C₁₋₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như carboxymethyl, 2-carboxy-ethyl, 1-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 5-carboxy-pentyl, 6-carboxy-hexyl, 1,1-dimethyl-2-carboxy-ethyl, và 2-methyl-3-carboxy-propyl.

Các ví dụ về các nhóm alkoxyphenyl thấp bao gồm các nhóm alkoxyphenyl trong đó gốc alkoxy là nhóm C₁₋₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metoxyphenyl, etoxyphenyl, n-propoxyphenyl, isopropoxyphenyl, n-butoxyphenyl, isobutoxyphenyl, tert-butoxyphenyl, sec-butoxyphenyl, n-pentyloxyphenyl, isopentyloxyphenyl, neopentyloxyphenyl, n-hexyloxyphenyl, isohexyloxyphenyl, và 3-methylpentyloxyphenyl.

Các ví dụ về các nhóm alkylthio thấp bao gồm các nhóm C₁₋₆ alkylthio mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, và n-hexylthio.

Các ví dụ về các gốc axit amin hoặc peptit bao gồm các gốc axit amin như alanyl, phenylalanyl, sarcosyl, valyl, leucyl, isoleucyl, prolyl, N-ethylglyxyl, N-propylglyxyl, N-isopropylglyxyl, N-butylglyxyl, N-tert-butylglyxyl, N-pentylglyxyl, N-hexylglyxyl,

N,N-diethylglyxyl, N,N-dipropylglyxyl, N,N-dibutylglyxyl, N,N-dipentylglyxyl, N,N-diethylglyxyl, N,N-dipropylglyxyl, N,N-dibutylglyxyl, N,N-dipentylglyxyl, N,N-diethylglyxyl, N,N-dipropylglyxyl, N,N-dibutylglyxyl, N,N-dipentylglyxyl, và N-metyl-N-ethylglyxyl, N-metyl-N-propylglyxyl, N-metyl-N-butylglyxyl, N-metyl-N-pentylglyxyl, và N-metyl-N-hexylglyxyl; và các gốc peptit như sarcosyl-glyxyl, glyxyl-glyxyl, glyxyl-sarcosyl, sarcosyl-sarcosyl, alanyl-glyxyl, phenylalanyl-glyxyl, phenylalanyl-phenylalanyl, glyxyl-glyxyl-glyxyl, N-ethylglyxyl-glyxyl, N-propylglyxyl-glyxyl, N,N-dimethylglyxyl-glyxyl, N,N-diethylglyxyl-glyxyl, N-metyl-N-ethylglyxyl-glyxyl, sarcosyl-glyxyl-glyxyl, N-ethylglyxyl-glyxyl-glyxyl, và N,N-dimethylglyxyl-glyxyl-glyxyl.

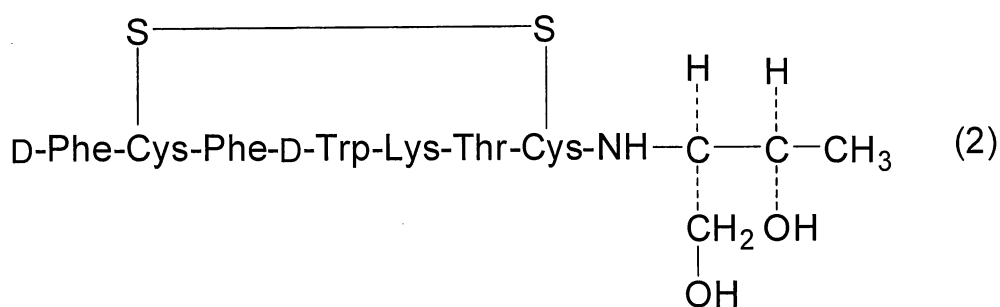
Các ví dụ về các nhóm bảo vệ cho các axit amin hoặc các peptit bao gồm các nhóm bảo vệ thường được dùng để bảo vệ các nhóm amino của các axit amin hoặc các peptit, như tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, và axetyl.

Trong phần mô tả này, tiền dược chất của tolvaptan (cụ thể, hợp chất có công thức (1a) và/hoặc hợp chất có công thức (1b)) có thể được sử dụng cùng với hoặc thay thế cho tolvaptan. Theo sáng chế, tolvaptan là thích hợp hơn.

2. Dẫn xuất của somatostatin

Thuật ngữ “dẫn xuất của somatostatin” dùng để chỉ somatostatin, hợp chất bao gồm trình tự axit amin (Phe-Trp-Lys-Thr) thiết yếu cho hoạt tính sinh lý của somatostatin; hoặc các muối của nó. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm somatostatin, octreotit, pasireotit, lanreotit, vapreotit, và hợp chất tương tự. Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất nêu trên. Octreotit là thích hợp hơn.

Octreotit liên quan đến polypeptit vòng có công thức (2), và là tên gọi chung cho (-)-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamit vòng (2→7) disulfua.



Dẫn xuất của somatostatin có thể tạo ra muối có axit có tác dụng dược dụng. Các ví dụ về các axit như vậy bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric; và các axit hữu cơ như axit metansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit maleic, axit fumaric, axit malic, và axit lactic. Muối của dẫn xuất của somatostatin tốt hơn là hydroclorua hoặc axetat, và tốt hơn nữa là diaxetat của octreotit. Các muối này có bán trên thị trường với tên thương mại “Sandostatin” (sản phẩm của Novartis Pharma K.K.).

3. Tổ hợp dược phẩm

Dấu hiệu của thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang theo sáng chế là bao gồm tổ hợp dược phẩm của tolaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin. Chế phẩm này tốt hơn là tổ hợp của tolaptan với dẫn xuất của somatostatin. Tổ hợp của tolaptan với octreotit, tổ hợp của tolaptan với pasireotit, tổ hợp của tolaptan với lanreotit, hoặc tổ hợp của tolaptan với vapreotit là thích hợp hơn. Tổ hợp của tolaptan với octreotit thậm chí còn tốt hơn nữa. Các hỗn hợp này sử dụng cho toàn bộ sáng chế.

Thuốc theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm đơn nhất (hỗn hợp) chứa tolaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin; hoặc ở dạng các chế phẩm riêng rẽ (các chất đi kèm), một trong số các chế phẩm này chứa tolaptan hoặc muối của chúng, và hợp chất còn lại chứa dẫn xuất của somatostatin. Thuốc này tốt hơn là các chất đi kèm.

Một ví dụ về các chất đi kèm như vậy là tổ hợp của chế phẩm (dược phẩm) chứa tolaptan hoặc tiền dược chất của nó với chế phẩm (dược phẩm) chứa dẫn xuất của somatostatin.

Chế phẩm dược phẩm này chứa tổ hợp của tolavaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin có thể là hỗn hợp hoặc các chất đi kèm, và dạng liều lượng của chế phẩm dược phẩm này có thể được chọn một cách thích hợp từ các hợp chất được nêu dưới đây.

Chế phẩm dược phẩm có thể được sản xuất bằng cách kết hợp tolavaptan hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc dẫn xuất của somatostatin bằng phương pháp thông thường sử dụng chất pha loãng và/hoặc tá dược thông dụng, như chất độn, chất khai triển, chất kết dính, chất làm ẩm, chất phân rã, chất hoạt động bề mặt, và chất làm trơn.

Dạng của chế phẩm dược phẩm này có thể được chọn một cách thích hợp từ các dạng khác nhau tùy theo mục đích điều trị. Các ví dụ đặc trưng của các dạng như vậy bao gồm viên nén, viên, bột, lỏng, hỗn dịch, nhũ tương, hạt, bao nang, viên đạn, thuốc bôi, thuốc tiêm (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, v.v.), và dạng tương tự.

Để tạo ra viên nén, các chất mang khác nhau đã biết rõ trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các chất mang như vậy bao gồm các tá dược như lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, ure, tinh bột, canxi cacbonat, kaolin, và xenluloza tinh thể; các chất kết dính như nước, etanol, propanol, xirô đơn, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetyl xenluloza, senlac, metylxenluloza, kali phosphat, và polyvinylpyrrolidon; các chất phân rã như tinh bột khô, natri alginat, bột aga, bột laminaran, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, este của polyoxyetylen sorbitan axit béo, natri lauryl sulfat, axit stearic monoglyxerit, tinh bột, và lactoza; các chất ức chế sự phân rã như sucroza, stearin, dầu cacao, và dầu hydro hóa; các chất thúc đẩy sự hấp thụ như các muối amoni bậc bốn và natri lauryl sulfat; các chất làm ẩm như glyxerol và tinh bột; các chất hấp phụ như tinh bột, lactoza, kaolin, bentonit, và silic oxit dạng keo; và các chất làm trơn như hoạt thạch tinh khiết, các muối của axit stearic, bột axit boric, và polyetylen glycol.

Các viên nén này, nếu muốn, có thể được phủ vật liệu màng phủ thông thường để tạo ra viên nén được phủ. Các ví dụ về viên nén được phủ như vậy bao gồm viên nén được phủ đường, viên nén được phủ gelatin, viên nén tan trong ruột, viên nén được phủ màng, viên nén hai lớp, và viên nén nhiều lớp.

Để tạo ra viên, các chất mang khác nhau đã biết rõ trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các chất mang như vậy bao gồm các tá dược như glucoza, lactoza, tinh bột, dầu cacao, dầu thực vật đã được hydro hóa, kaolin, và hoạt thạch; các chất kết dính như bột gom arabic, bột nhựa tragacan, gelatin, và etanol; và các chất phân rã như laminaran và aga.

Để tạo ra thuốc đạn, các chất mang khác nhau đã biết rõ trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các chất mang như vậy bao gồm polyetylen glycol, dầu cacao, rượu bậc cao, các este của rượu bậc cao, gelatin, và các glyxerit bán tổng hợp.

Các dung dịch tiêm tốt hơn là được điều chế ở dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc hỗn dịch mà được khử trùng và đẳng trương với máu. Để tạo ra các dung dịch như vậy, các nhũ tương, và các hỗn dịch sử dụng tollevantan hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc dẫn xuất của somatostatin, các chất pha loãng bất kỳ thường được dùng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các chất pha loãng như vậy bao gồm nước, dung dịch axit lactic trong nước, etanol, propylen glycol, rượu isostearyl được etoxy hóa, rượu isostearyl được polyoxy hóa, và este của polyoxyetylen sorbitan axit béo. Trong trường hợp này, chất làm đẳng trương, như natri clorua, glucoza, manitol, hoặc glyxerol, có thể được kết hợp vào tổ hợp dược phẩm như vậy với lượng đủ để tạo ra chế phẩm đẳng trương. Hơn nữa, các chất điều chỉnh độ pH, các chất hòa tan, các chất đệm, các chất làm mềm thường dùng, v.v., cũng như các chất tạo màu, các chất bảo quản, các hương vị, các chất làm ngọt, và/hoặc các thuốc khác có thể được bổ sung vào, nếu cần.

Lượng của tollevantan hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc dẫn xuất của somatostatin trong tổ hợp dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể ở lượng có tác dụng điều trị làm tổ hợp dược phẩm, và có thể được chọn một cách thích hợp từ khoảng rộng. Nói chung tốt hơn nếu tollevantan hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc dẫn xuất của somatostatin chứa trong tổ hợp dược phẩm với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 70 % trọng lượng. Ví dụ, khi các chất đi kèm được sử dụng làm tổ hợp dược phẩm, tổ hợp dược phẩm chứa tollevantan hoặc tiền dược chất của nó thường chứa tollevantan hoặc tiền dược chất của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 70 % trọng lượng, và tổ hợp dược phẩm chứa dẫn xuất của somatostatin thường chứa dẫn xuất của somatostatin với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 70 % trọng lượng.

4. Phương pháp sử dụng và liều lượng

Phương pháp sử dụng (con đường sử dụng) chế phẩm được phẩm không bị giới hạn một cách cụ thể. Chế phẩm này có thể được sử dụng bằng phương pháp phù hợp với dạng liều lượng, độ tuổi và giới tính của bệnh nhân, tình trạng của bệnh, và các điều kiện khác. Ví dụ, các viên nén, các viên, các chất lỏng, các hỗn dịch, các nhũ tương, các hạt, và các bao nang được đưa qua đường miệng. Các dung dịch tiêm được đưa vào tĩnh mạch riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp bằng phương pháp tiêm truyền thông thường, như dung dịch glucoza hoặc dung dịch axit amin, hoặc được dùng riêng trong cơ, trong da, dưới da hoặc trong màng bụng trong phúc mạc, nếu cần. Các thuốc đạn được dùng trong trực tràng.

Các ví dụ đặc trưng của tổ hợp được phẩm theo sáng chế là các chất đi kèm. Một ví dụ về các chất đi kèm như vậy là tổ hợp của chế phẩm (được phẩm) chứa tolervaptan hoặc tiền được chất của nó với chế phẩm (được phẩm) chứa dẫn xuất của somatostatin. Trong trường hợp này, tổ hợp được phẩm này chứa tolervaptan hoặc tiền được chất của nó có thể là, ví dụ, thuốc dùng qua đường miệng (chế phẩm dùng qua đường miệng), thuốc dùng trong cơ (chế phẩm giải phóng chậm), hoặc thuốc dùng trong tĩnh mạch (chế phẩm giải phóng chậm); tổ hợp được phẩm này tốt hơn là hỗn hợp dùng qua đường miệng. Tổ hợp được phẩm này chứa dẫn xuất của somatostatin có thể là, ví dụ, thuốc dùng dưới da (tiêm dưới da), thuốc dùng trong cơ (chế phẩm giải phóng chậm), hoặc thuốc dùng qua đường miệng (chế phẩm dùng qua đường miệng), và tốt hơn là thuốc dùng dưới da.

Các ví dụ về tổ hợp của các chất đi kèm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tổ hợp của thuốc dùng qua đường miệng chứa tolervaptan hoặc tiền được chất của nó và thuốc dùng dưới da chứa dẫn xuất của somatostatin, và tổ hợp của một thuốc chứa tolervaptan hoặc tiền được chất của nó và thuốc khác chứa dẫn xuất của somatostatin, cả hai đều là thuốc dùng dưới da (tiêm dưới da).

Liều lượng của tổ hợp được phẩm theo sáng chế được lựa chọn một cách thích hợp tùy theo chế độ liều, độ tuổi và giới tính của bệnh nhân, mức độ trầm trọng của bệnh, và các điều kiện khác.

Chế độ liều của tổ hợp dược phẩm này chứa tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó thường được dùng sao cho tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 300 mg, tốt hơn là từ 0,001 đến 100mg, trên một kg (thể trọng) một ngày trong một hoặc nhiều lần dùng.

Ngay cả khi tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó được dùng với liều thấp mà có thể là không hữu hiệu nếu được sử dụng riêng rẽ, tổ hợp của nó với dẫn xuất của somatostatin có thể tạo ra các tác dụng điều trị tuyệt vời đối với bệnh thận đa u nang. Chế độ liều của tổ hợp dược phẩm này chứa tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó khi được dùng kết hợp với dẫn xuất của somatostatin là như vậy để tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 50mg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 30mg, trên một kg (thể trọng) một ngày trong một hoặc nhiều lần dùng.

Chế độ liều của chế phẩm chứa dẫn xuất của somatostatin thường được dùng sao cho dẫn xuất của somatostatin được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg, trên một kg (thể trọng) một ngày trong một hoặc nhiều lần dùng.

Tổ hợp dược phẩm chứa tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó với tổ hợp dược phẩm chứa dẫn xuất của somatostatin có thể được đưa vào cơ thể (cụ thể, bệnh nhân) đồng thời hoặc cách nhau giữa các lần dùng.

Sáng chế mô tả sử dụng tổ hợp của tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin trong việc sản xuất thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang.

Sáng chế bao gồm tổ hợp dược phẩm của tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó và dẫn xuất của somatostatin để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thận đa u nang, bao gồm bước sử dụng tổ hợp của tolervaptan hoặc tiền dược chất của nó với dẫn xuất của somatostatin cho bệnh nhân mắc bệnh thận đa u nang. Các dạng liều lượng thích hợp là sao cho tolervaptan

được dùng qua đường miệng và dẫn xuất của somatostatin được dùng dưới da hoặc trong cơ.

Sáng chế bao gồm kit để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang chứa thuốc dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và chế phẩm tiêm được (cụ thể, thuốc dùng dưới da hoặc thuốc dùng trong cơ) chứa dẫn xuất của somatostatin. Các ví dụ về kit này là kit bao gồm đồ chứa để chứa thuốc dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó và đồ chứa để chứa thuốc dùng dưới da hoặc thuốc dùng trong cơ chứa dẫn xuất của somatostatin.

Toàn bộ các nội dung và các bản mô tả của mỗi patent và tài liệu trích dẫn được nêu trong bản mô tả này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được minh họa thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở ví dụ đó.

Ví dụ 1

Các hiệu quả riêng rẽ và kết hợp của tolvaptan, là chất đối kháng thụ thể vasopresin, và octreotit, mà là chất tương tự somatostatin, chống lại bệnh thận đa u nang được đánh giá sử dụng chuột pcy, là các động vật mô hình PKD.

Chuột pcy nêu trên là chuột mô hình mắc bệnh thận đa u nang trưởng thành, và kiểu di truyền là di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Ở chuột DBA/2FG-pcy được sinh ra bằng cách đưa gen pcy vào trong chuột DBA/2, các nang được quan sát bằng mắt thường từ tuần thứ tư, và thể tích thận tăng lên theo thời gian cho đến tuần thứ 30. Đã có báo cáo mà được so sánh với chuột bình thường, chuột pcy có các mức cAMP trong thận tăng và các mức mRNA trong thận tăng của aquaporin-2 và thụ thể vasopresin V2 (V2R). Cụ thể, xem tài liệu phi sáng chế 1.

Dựa trên thể trọng tại 4 tuần tuổi và thể tích thận được đo bằng MRI, chuột pcy (chuột đực) được chia thành bốn nhóm sau (mỗi nhóm: 9 con):

(1) nhóm đối chứng;

- (2) nhóm tiếp nhận thức ăn chứa 0,03% tolavaptan;
- (3) nhóm tiếp nhận octreotit (300 μ g/kg x 2/ngày sc); và
- (4) nhóm tiếp nhận thức ăn chứa 0,03% tolavaptan, và octreotit (300 μ g/kg x 2/ngày sc).

Về chuột đối chứng bình thường, chuột DBA/2JJcl (5 con) được sử dụng. Thức ăn MF chứa 0,03% tolavaptan được cung cấp cho các nhóm tiếp nhận tolavaptan. Thức ăn MF không chứa tolavaptan được cung cấp cho các nhóm khác, ví dụ, nhóm đối chứng và nhóm tiếp nhận octreotit riêng rẽ. Việc tiêm dưới da sandostatin (100 μ g/ml) được pha loãng bằng nước muối sinh lý và được tiêm dưới da với lượng bằng 300 μ g/kg/10 ml cho nhóm tiếp nhận octreotit hai lần một ngày, buổi sáng và buổi tối.

Việc điều trị bằng thuốc được bắt đầu từ 5 tuần tuổi, và tiếp tục cho đến khi 15 tuần tuổi. Nước tiểu được thu thập từ mỗi con chuột lúc 14 tuần tuổi bằng cách sử dụng các lồng trao đổi chất trong 19 giờ, và thể tích nước tiểu và sự bài tiết albumin trong nước tiểu được đo.

Chuột đối chứng DBA và chuột pcy được giết dưới sự gây tê bằng isoflurane lúc 15 tuần tuổi để lấy máu của chúng, và các thận phải và trái. Các thông số plasma được đo từ máu thu được, và trọng lượng của thận phải và thận trái được đo.

Bảng 1 thể hiện trọng lượng của các thận (% thể trọng) trong quá trình mổ. Lúc 15 tuần tuổi, sự nở to rõ ràng của thận và các nang được quan sát ở chuột đối chứng pcy, so với chuột DBA bình thường. Trọng lượng thận tăng 5,2 lần. So với nhóm đối chứng pcy, nhóm tiếp nhận thức ăn chứa 0,03% tolavaptan và nhóm tiếp nhận octreotit dưới da không có các hiệu quả giảm trọng lượng thận đáng kể khi tolavaptan hoặc octreotit được sử dụng riêng rẽ. Trái lại, hiệu quả giảm trọng lượng thận đáng kể được nhận thấy trong nhóm tiếp nhận cả tolavaptan và octreotit ($p < 0,01$), so với đối chứng pcy. Nhóm tiếp nhận cả tolavaptan và octreotit có hiệu quả giảm trọng lượng thận cao đáng kể ($p < 0,05$), so với các nhóm tiếp nhận chỉ tolavaptan hoặc octreotit.

Bảng 1

Trọng lượng thận (15 tuần tuổi) của chuột pcy
(sự điều chỉnh thể trọng: %)

Nhóm chuột		Số lượng chuột	Trọng lượng thận (% thể trọng)	Kết quả thử nghiệm	
			Trung bình $\pm$ SE	So sánh với nhóm đối chứng	So sánh với nhóm tiếp nhận cả tolvaptan và octreotit
1	DBA bình thường	5	1,53 $\pm$ 0,04	–	–
2	Pcy đối chứng	9	8,02 $\pm$ 0,66	–	–
3	Pcy chỉ tiếp nhận thức ăn chứa 0,03% tolvaptan	9	7,28 $\pm$ 0,84	NS	p<0,05
4	Pcy chỉ tiếp nhận octreotit (300 μ g/kg x 2/ngày sc)	9	6,68 $\pm$ 0,65	NS	p<0,05
5	Pcy tiếp nhận cả thức ăn chứa 0,03% tolvaptan và octreotit (300 μ g/kg x 2/ngày sc)	9	4,87 $\pm$ 0,36	p<0,01	–

Mỗi giá trị biểu thị giá trị trung bình $\pm$ SEM.

Để so sánh với nhóm đối chứng, thử nghiệm của Dunnett (cả hai mặt) được sử dụng.

Để so sánh nhóm tiếp nhận cả tolvaptan và octreotit với các nhóm chỉ tiếp nhận tolvaptan hoặc octreotit, quy trình thử nghiệm kín được sử dụng.

“NS” biểu thị không có nghĩa.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng tổ hợp của tolvaptan với octreotit có thể ngăn chặn sự to lên của thận bị u nang và cải thiện chức năng của thận.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tổ hợp dược phẩm dùng để ngăn chặn sự tiến triển của bệnh thận đa u nang và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang, trong đó tổ hợp dược phẩm này chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó, và octreotit hoặc muối của nó.
2. Tổ hợp dược phẩm theo điểm 1, trong đó liều lượng của tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó nhỏ hơn liều lượng hữu hiệu khi được sử dụng riêng rẽ.
3. Tổ hợp dược phẩm theo điểm 1, trong đó tổ hợp dược phẩm này ở dạng các chế phẩm riêng rẽ, và là tổ hợp dược phẩm của chế phẩm dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó, và chế phẩm tiêm được chứa octreotit hoặc muối của nó.
4. Kit dùng để ngăn chặn sự tiến triển của bệnh thận đa u nang và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang, trong đó kit này chứa chế phẩm dùng qua đường miệng chứa tolvaptan hoặc tiền dược chất của nó, và chế phẩm tiêm được chứa octreotit hoặc muối của nó.