



(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) 
1-0021868

(51)⁷ **A61K 31/4965, 31/395, 31/498, 47/30, 9/20, A61P 31/14** (13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-02997 | (22) | 08.03.2011 | | |
| (86) | PCT/US2011/027511 | 08.03.2011 | (87) | WO2011/112558 | 15.09.2011 |
| (30) | 61/339,964 | 10.03.2010 | US | | |
| (45) | 25.10.2019 | 379 | (43) | 25.03.2013 | 300 |
| (73) | AbbVie Ireland Unlimited Company (BM)
C/o Codan Services Limited, Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton, HM11, Bermuda | | | | |
| (72) | LIEPOLD, Bernd (DE), ROSENBLATT, Karin (DE), HOLIG, Peter (US), GOKHALE, Rajeev (US), PRASAD, Leena (US), MILLER, Jonathan (US), SCHMITT, Eric, A. (US), MORRIS, John, B. (US) | | | | |
| (74) | Công ty Luật TNHH T&G (TGVN) | | | | |
-

(54) **CHẾ PHẨM RẮN VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa thể phân tán rắn bao gồm:**

(1) **hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó, ở dạng vô định hình; và**

(2) **polyme ưa nước được dụng;**

(3) **chất hoạt động bề mặt được dụng.**

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa các hợp chất kháng HCV và quy trình sản xuất chế phẩm này để điều trị bệnh nhiễm HCV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut viêm gan C (hepatitis C virus: HCV) là virut ARN thuộc loại Hepacivirus trong họ Flaviviridae. Virion HCV có vỏ bọc chứa bộ gen ARN dạng sợi dương mã hóa tất cả các protein đặc hiệu virut đã biết trong khung đọc mở duy nhất, không ngắt quãng. Khung đọc mở này bao gồm xấp xỉ 9500 nucleotit và mã hóa một polyprotein lớn duy nhất chứa khoảng 3000 axit amin. Polyprotein này chứa protein lõi, các protein vỏ bọc E1 và E2, protein liên kết màng p7, và các protein không cấu trúc NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A và NS5B.

Bệnh nhiễm HCV có liên quan đến bệnh gan tiến triển, bao gồm bệnh xơ gan và caxinom tế bào gan. Bệnh viêm gan C mãn tính có thể được điều trị bằng peginterferon-alpha kết hợp với ribavirin. Các hạn chế đáng kể về tác dụng thuốc và khả năng dung nạp vẫn còn vì nhiều người sử dụng phải chịu các tác dụng phụ, và sự loại trừ virut khỏi cơ thể thường là không đạt yêu cầu. Do đó, có nhu cầu về các thuốc mới để điều trị bệnh nhiễm HCV.

Công bố đơn sáng chế US2005/0084529 đề cập đến dược phẩm dạng liều rắn để cải thiện độ sinh khả dụng qua đường miệng cho các chất ức chế HIV proteaza. Cụ thể, dược phẩm dạng liều này chứa ít nhất một chất ức chế HIV proteaza ở thể phân tán rắn, ít nhất một polyme dược dụng tan trong nước và ít nhất một chất hoạt động bề mặt dược dụng. Polyme dược dụng tan trong nước có Tg ít nhất khoảng 50°C. Chất hoạt động bề mặt có trị số HLB nằm trong khoảng từ 4 đến 10.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục những hạn chế của các giải pháp kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Mục đích này đạt được bằng cách đề xuất chế phẩm rắn và quy trình sản xuất chế phẩm rắn theo sáng chế.

Chế phẩm rắn theo sáng chế chứa (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(xyclopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxamit (sau đây gọi là hợp chất I) hoặc muối được dùng của nó. Hợp chất I là chất ức chế HCV hiệu quả. Các chế phẩm rắn theo sáng chế chứa (1) hợp chất I (hoặc muối được dùng của nó) ở dạng vô định hình, (2) polyme ưa nước được dùng, và (3) chất hoạt động bề mặt được dùng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn chứa thể phân tán rắn, trong đó thể phân tán rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dùng của nó) ở dạng vô định hình và polyme ưa nước được dùng, và chế phẩm rắn này còn chứa thêm chất hoạt động bề mặt được dùng. Chất hoạt động bề mặt này có thể, không bị giới hạn, được bào chế ở dạng thể phân tán rắn hoặc được kết hợp riêng hoặc trộn riêng với thể phân tán rắn. Tốt hơn là polyme ưa nước này có T_g ít nhất là 50°C. Tốt hơn nữa là, polyme ưa nước này có T_g ít nhất là 80°C. Tốt nhất là, polyme ưa nước này có T_g ít nhất là 100°C. Cũng tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt này có giá trị HLB ít nhất là 10. Các polyme ưa nước có T_g ít nhất là 25°C cũng có thể được sử dụng.

Trong một phương án của khía cạnh này theo sáng chế, polyme ưa nước được chọn từ homopolyme của N-vinyl lactam, copolyme của N-vinyl lactam, xenluloza este, xenluloza ete, polyalkylen oxit, polyacrylat, polymetacrylat, polyacrylamit, rượu polyvinyllic, vinyl axetat polyme, oligosacarit, hoặc polysacarit. Ví dụ không giới hạn về polyme ưa nước thích hợp bao gồm homopolyme của N-vinyl pyrrolidon, copolyme của N-vinyl pyrrolidon, copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat, copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl propionat, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyalkylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyalkylalkylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, xenluloza phtalat, xenluloza succinat, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza succinat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat

succinat, polyetylen oxit, polypropylen oxit, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, axit metacrylic/etyl acrylat copolyme, axit metacrylic/metyl metacrylat copolyme, butyl metacrylat/2-dimetylaminoetyl metacrylat copolyme, poly(hydroxyalkyl acrylat), poly(hydroxyalkyl metacrylat), copolyme của vinyl axetat và axit crotonic, polyvinyl axetat được thủy phân một phần, carrageenan, galactomannan, hoặc gôm xanthan.

Theo một phương án khác của khía cạnh này theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt được chọn từ các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, mono este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen alkylaryl ete, este của axit béo và polyetylen glycol, mono este của axit béo và alkylen glycol, este của axit béo và sucroza, hoặc mono este của axit béo và sorbitan. Ví dụ không giới hạn về các chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm polyoxyetylen glyxerol tririxinoleat hoặc dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) hoặc polyoxyetylen glyxerol oxystearat, như dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylen glycol 40 (Cremophor® RH 40, còn được biết là dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 hoặc macrogol glyxerol hydroxystearat) hoặc dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylen glycol 60 (Cremophor® RH 60), mono este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, như mono este của axit béo và polyoxyetylen (20) sorbitan, ví dụ, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween® 80), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (Tween® 60), polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat (Tween® 40) hoặc polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (Tween® 20), polyoxyetylen (3) lauryl ete, polyoxyetylen (5) cetyl ete, polyoxyetylen (2) stearyl ete, polyoxyetylen (5) stearyl ete, polyoxyetylen (2) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (4) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) octylphenyl ete, PEG-200 monolaurat, PEG-200 dilaurat, PEG-300 dilaurat, PEG-400 dilaurat, PEG-300 distearat, PEG-300 dioleat, propylen glycol monolaurat, sucroza monostearat, sucroza distearat, sucroza monolaurat, sucroza dilaurat, sorbitan mono laurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat, hoặc sorbitan stearat.

Theo một phương án khác, thể phân tán rắn này là thể phân tán rắn vô định hình. Theo một phương án khác nữa, thể phân tán rắn là thể phân tán rắn vô định hình chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước, và chất hoạt động bề mặt. Theo một phương án khác, thể phân tán rắn là dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước. Theo một phương án khác nữa, thể phân tán rắn này là dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước và chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án khác nữa của khía cạnh này theo sáng chế, polyme ưa nước là homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon. Tốt hơn nếu, polyme ưa nước này là copovidon.

Theo một phương án khác, chất hoạt động bề mặt này là propylen glycol laurat (ví dụ, lauroglycol FCC từ Gattefosse). Chế phẩm rắn này có thể chứa thêm chất hoạt động bề mặt được dụng khác, như D-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (vitamin E TPGS).

Theo một phương án khác nữa, chất hoạt động bề mặt là polysorbat. Tốt hơn nếu, chất hoạt động bề mặt này là polysorbat 80 (Tween 80).

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), copovidon, và chất hoạt động bề mặt được chọn từ polysorbat (tốt hơn là polysorbat 80), vitamin E TPGS hoặc hỗn hợp của vitamin E TPGS và propylen glycol laurat (ví dụ, lauroglycol FCC).

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa thêm ritonavir, tốt hơn là thể phân tán rắn của ritonavir. Ritonavir và hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) có thể được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn hoặc dung dịch rắn; chúng cũng có thể được bào chế trong các thể phân tán rắn hoặc dung dịch rắn khác nhau.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả quy trình sản xuất chế phẩm rắn theo sáng chế. Trong một phương án, quy trình này bao gồm bước sấy khô dung môi trong dung dịch lỏng, trong đó dung dịch này chứa: (1) hợp chất I hoặc muối được dụng của nó; (2) polyme ưa nước được dụng; và tùy ý (3) chất hoạt

động bề mặt được dụng. Quy trình sấy khô này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật làm bay hơi dung môi thích hợp bất kỳ bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở các kỹ thuật sấy phun.

Theo một phương án khác, quy trình bao gồm hóa rắn chất nóng chảy bao gồm: (1) hợp chất I hoặc muối được dụng của nó; (2) polyme ưa nước được dụng; và tùy ý (3) chất hoạt động bề mặt được dụng.

Chế phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc các thành phần khác, như chất tạo màu, chất tạo mùi, chất làm trơn hoặc chất bảo quản. Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng liều thích hợp bất kỳ, như viên nang, kẹo trứng chim, hạt, bột hoặc viên nén.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa thêm chất chống HCV khác, ví dụ, chất được chọn từ chất ức chế HCV helicaza, chất ức chế HCV polymeaza, chất ức chế HCV proteaza, chất ức chế HCV NS5A, chất ức chế CD81, chất ức chế xyclophilin, hoặc chất ức chế vị trí đi vào bên trong ribosom (internal ribosome entry site: IRES).

Tác giả sáng chế mô tả các phương pháp sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế để điều trị bệnh nhiễm HCV. Các phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế cho bệnh nhân có nhu cầu, nhờ đó làm giảm nồng độ virus HCV trong máu hoặc mô của bệnh nhân.

Các dấu hiệu, mục đích, và ưu điểm khác của sáng chế là rõ ràng trong phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, nên được hiểu là phần mô tả chi tiết này chỉ ra các phương án được ưu tiên theo sáng chế, nó chỉ có tính minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác nhau nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với các chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả chi tiết.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm rắn chứa hợp chất I vô định hình (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng, và chất hoạt động bề mặt được dụng. Hợp chất I có độ tan trong nước thấp, và độ hấp thu in vivo của nó được dự kiến là bị giới hạn về tốc độ hòa tan. Việc bào chế hợp chất I ở dạng vô

định hình có thể làm tăng độ tan và tốc độ hòa tan vốn có của dược chất, nhờ đó làm tăng đặc tính sinh khả dụng của hợp chất này. Chế phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể bao gồm ritonavir. Ritonavir là chất ức chế hiệu quả enzym xytocrom P450 3A4 (CYP3A4), và CYP3A4 được tin là có liên quan đến sự chuyển hóa hợp chất I. Do đó, việc đồng sử dụng hợp chất I cùng với ritonavir có thể làm giảm sự chuyển hóa hợp chất I, nhờ đó cải thiện đặc tính sinh khả dụng của hợp chất I.

Cách thức không hạn chế để tạo ra dạng vô định hình của hợp chất I hoặc hỗn hợp của hợp chất I và ritonavir là thông qua việc tạo ra các thể phân tán rắn với chất mang polyme hóa. Sự có mặt của polyme ưa nước và chất hoạt động bề mặt, cũng như thể phân tán của hợp chất I ở dạng vô định hình trong chất nền chứa các polyme, có thể làm tăng đáng kể tốc độ hòa tan của hợp chất I ít tan này. Trong nhiều trường hợp, chế phẩm phân tán rắn cũng có thể duy trì hiệu quả hợp chất I ở trạng thái quá bão hòa của nó để cho phép hấp thu tốt hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thể phân tán rắn” là hệ chất ở trạng thái rắn (trái ngược với trạng thái lỏng hoặc khí) chứa ít nhất là 2 thành phần, trong đó một thành phần được phân tán trong một thành phần hoặc các thành phần còn lại. Ví dụ, thành phần hoạt tính hoặc hỗn hợp các thành phần hoạt tính có thể được phân tán trong chất nền bao gồm polyme ưa nước dược dụng và chất hoạt động bề mặt dược dụng. Thuật ngữ “thể phân tán rắn” bao gồm các hệ có các hạt nhỏ của một pha được phân tán trong pha khác. Các hạt này thường có kích thước nhỏ hơn 400 μ m, chẳng hạn nhỏ hơn 100, 10, hoặc 1 μ m. Nếu thể phân tán rắn chứa các thành phần sao cho hệ này là đồng nhất toàn bộ về mặt hóa học hoặc vật lý hoặc chứa một pha (như được xác định trong nhiệt động học), thể phân tán rắn này được gọi là “dung dịch rắn”. Dung dịch thủy tinh là dung dịch rắn, trong đó chất tan được hòa tan trong dung dịch thủy tinh.

Thuật ngữ “AUC $_{\infty}$ ” dùng để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian (AUC) được ngoại suy đến vô cùng.

Thuật ngữ “phần trăm khối lượng” hoặc “phần trăm theo khối lượng” hoặc “% theo khối lượng” hoặc “wt %” là khối lượng của từng thành phần trong

chế phẩm hoặc hỗn hợp dưới dạng tỉ lệ phần trăm của khối lượng chế phẩm hoặc hỗn hợp.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) ở dạng vô định hình, polyme ưa nước được dụng, và chất hoạt động bề mặt được dụng. Hợp chất I (hoặc muối của nó) và polyme là được bào chế trong thể phân tán rắn. Chất hoạt động bề mặt này cũng có thể được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn; hoặc chất hoạt động bề mặt này có thể được kết hợp riêng hoặc trộn với thể phân tán rắn.

Theo một phương án, chế phẩm rắn theo sáng chế gồm thể phân tán rắn vô định hình mà chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế bao gồm dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước được dụng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế bao gồm dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế gồm có dung dịch thủy tinh mà chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước được dụng. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa dung dịch thủy tinh bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa thêm thể phân tán rắn của ritonavir. Tốt hơn là, chế phẩm rắn này chứa dung dịch rắn của ritonavir. Tốt hơn là, chế phẩm rắn này chứa dung dịch thủy tinh của ritonavir. Hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và ritonavir có thể được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn hoặc dung dịch rắn. Chúng cũng có thể được bào chế trong các thể phân tán rắn riêng biệt hoặc trong các dung dịch rắn riêng biệt, mà sau đó được kết hợp hoặc trộn lẫn để tạo ra chế phẩm rắn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), ritonavir và polyme ưa nước được dụng. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng

chế chứa thể phân tán rắn vô định hình bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), ritonavir, polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa dung dịch rắn bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), ritonavir và polyme ưa nước được dụng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa dung dịch rắn bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), ritonavir, polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình thứ nhất bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước được dụng, và thể phân tán rắn vô định hình thứ hai chứa ritonavir. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình thứ nhất bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng, và thể phân tán rắn vô định hình thứ hai chứa ritonavir. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa dung dịch rắn thứ nhất bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước được dụng, và dung dịch rắn thứ hai chứa ritonavir. Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa dung dịch rắn thứ nhất bao gồm hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), polyme ưa nước được dụng và chất hoạt động bề mặt được dụng, và dung dịch rắn thứ hai chứa ritonavir.

Tốt hơn là, thể phân tán rắn hoặc dung dịch rắn chứa ritonavir cũng bao gồm chất hoạt động bề mặt được dụng để cải thiện độ tan và/hoặc sinh khả dụng của ritonavir.

Tỉ lệ khối lượng của hợp chất I so với ritonavir trong chế phẩm rắn theo sáng chế có thể thay đổi, mà không có giới hạn, từ 1:1 đến 5: 1. Tốt hơn nếu, tỉ lệ khối lượng của hợp chất I so với ritonavir là 2:1, 3:1, hoặc 4:1.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa, ví dụ, từ 1 đến 50% khối lượng hợp chất I. Ví dụ, chế phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa từ 5 đến 30% khối lượng hợp chất I. Tốt hơn là, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa từ 10 đến 25% khối lượng hợp chất I.

Thể phân tán rắn theo sáng chế có thể chứa ít nhất 30% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc hỗn hợp của các polyme ưa nước này. Tốt hơn là, thể phân tán rắn này chứa ít nhất là 40% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme ưa nước này. Tốt hơn là, thể phân tán rắn này chứa ít nhất là 50% (bao gồm, ví dụ, ít nhất là 60%, 70% hoặc 80%) khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme này. Thể phân tán rắn theo sáng chế cũng có thể chứa ít nhất là 1% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt này. Tốt hơn là, thể phân tán rắn này chứa ít nhất là 2% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt này. Tốt hơn là, thể phân tán rắn này chứa 4% đến 20% khối lượng chất hoạt động bề mặt, như 5% đến 10% khối lượng chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án, thể phân tán rắn theo sáng chế chứa ít nhất là 30% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme này, và ít nhất là 1% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt này. Theo một phương án khác, thể phân tán rắn theo sáng chế chứa ít nhất là 50% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme này, và từ 2% đến 20% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt này. Theo một phương án khác, thể phân tán rắn theo sáng chế chứa từ 50% đến 90% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme này, và từ 3% đến 15% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt này. Theo một phương án khác nữa, thể phân tán rắn theo sáng chế chứa từ 60% đến 80% khối lượng polyme ưa nước được dụng hoặc tổ hợp của các polyme này, và từ 5% đến 10% khối lượng chất hoạt động bề mặt được dụng hoặc hỗn hợp của các chất hoạt động bề mặt này.

Tốt hơn là, polyme ưa nước được sử dụng trong sáng chế có T_g ít nhất là 50°C, tốt hơn nếu ít nhất là 60°C, và tốt nhất nếu ít nhất là 80°C bao gồm, nhưng không hạn chế ở, 80°C đến 180°C, hoặc từ 100°C đến 150°C. Các phương pháp để xác định giá trị T_g của các polyme hữu cơ được mô tả trong INTRODUCTION

TO PHYSICAL POLYME SCIENCE (xuất bản lần thứ hai bởi L.H. Sperling, được xuất bản bởi John Wiley & Sons, Inc., 1992). Giá trị T_g có thể được tính toán là tổng khối lượng các giá trị T_g đo được đối với các homopolyme thu được từ mỗi monome đơn lẻ, nghĩa là $T_g \text{ polyme} = \sum W_i \cdot X_i$ trong đó W_i là phần trăm khối lượng của monome i trong polyme hữu cơ, và X_i là giá trị T_g đối với homopolyme thu được từ monome i . Các giá trị T_g đối với các homopolyme có thể được lấy từ POLYME HANDBOOK (2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975). Các polyme ưa nước có T_g như được mô tả trên đây có thể cho phép bào chế các thể phân tán rắn ổn định cơ học, và trong các khoảng nhiệt độ thông thường, ổn định với nhiệt độ đủ để thể phân tán rắn này có thể được sử dụng làm các dạng liều mà không cần xử lý thêm hoặc được nén thành các viên nén chỉ có khối lượng nhỏ các chất phụ gia tạo viên nén. Các polyme ưa nước có T_g thấp hơn 50°C cũng có thể được sử dụng.

Tốt hơn là, polyme ưa nước được sử dụng trong sáng chế là tan trong nước. Chế phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể chứa polyme hoặc các polyme ít tan trong nước hoặc không tan trong nước, chẳng hạn các polyme liên kết ngang. Polyme ưa nước trong chế phẩm rắn theo sáng chế tốt hơn là có độ nhớt biểu kiến, khi được hòa tan ở 20°C trong dung dịch nước ở 2% (w/v), là nằm trong khoảng từ 1 đến $5000\text{mPa}\cdot\text{s}$., và tốt hơn là từ 1 đến $700\text{mPa}\cdot\text{s}$., và tốt nhất là từ 5 đến $100\text{mPa}\cdot\text{s}$.

Các polyme ưa nước thích hợp để sử dụng trong chế phẩm rắn theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở các homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl lactam, như homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon (ví dụ, polyvinylpyrrolidon (PVP), hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat hoặc vinyl propionat); xenluloza este hoặc xenluloza ete, như alkylxenluloza (ví dụ, metylxenluloza hoặc etylxenluloza), hydroxyalkylxenluloza (ví dụ, hydroxypropylxenluloza), hydroxyalkylalkyl xenluloza (ví dụ, hydroxypropylmetyl-xenluloza), và xenluloza phtalat hoặc succinat (ví dụ, xenluloza axetat phtalat và hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza succinat,

hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat); polyalkylen oxit cao phân tử, như polyetylen oxit, polypropylen oxit, và các copolyme của etylen oxit và propylen oxit; polyacrylat hoặc polymetacrylat, như axit metacrylic/etyl acrylat copolyme, axit metacrylic/metyl metacrylat copolyme, butyl metacrylat/2-dimethylaminoetyl metacrylat copolyme, poly (hydroxyalkyl acrylat), và poly (hydroxyalkyl metacrylat); polyacrylamit; vinyl axetat polyme, như copolyme của vinyl axetat và axit crotonic, và polyvinyl axetat được thủy phân một phần (còn được gọi là “rượu polyvinyl” được xà phòng hóa một phần); rượu polyvinyl; các oligo- hoặc polysacarit, như carrageenan, galactomannan, và gôm xanthan; polyhydroxyalkylacrylat; polyhydroxyalkyl-metacrylat; các copolyme của metyl metacrylat và axit acrylic; polyetylen glycol (PEG); hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không giới hạn về các polyme ưa nước được ưu tiên theo sáng chế bao gồm polyvinylpyrrolidon (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC axetat succinat (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, HPMC phthalat (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidone (vinylpyrrolidon-vinyl axetat copolyme 60/40), polyvinyl axetat, metacrylat/axit metacrylic copolyme (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polyetylen glycol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxame 124, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 338, và poloxame 407.

Trong số các polyme này, homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon, như copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat, là được ưu tiên. Ví dụ không giới hạn về polyme được ưu tiên là copolyme có 60 % khối lượng N-vinyl pyrrolidon và 40 % khối lượng vinyl axetat. Các polyme được ưu tiên khác bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC, còn được biết là hypromelloza trong USP), như hydroxypropyl metyl-

xenluloza cấp E5 (HPMC-E5); và hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMC-AS).

Chất hoạt động bề mặt được dùng được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là chất hoạt động bề mặt không ion. Tốt hơn là, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa chất hoạt động bề mặt được dùng có giá trị HLB ít nhất là 10. Chế phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể bao gồm hỗn hợp chất hoạt động bề mặt được dùng, với ít nhất một chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB không nhỏ hơn 10 và ít nhất là một chất hoạt động bề mặt khác có giá trị HLB thấp hơn 10. Trong một ví dụ, mỗi chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm rắn theo sáng chế có giá trị HLB ít nhất là 10. Trong một ví dụ khác, mỗi chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm rắn theo sáng chế có giá trị HLB thấp hơn 10. Trong một ví dụ khác, chế phẩm rắn theo sáng chế bao gồm ít nhất hai chất hoạt động bề mặt được dùng, một chất có giá trị HLB ít nhất là 10 và chất còn lại có giá trị HLB dưới 10. Hệ HLB (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) quy các trị số cho chất hoạt động bề mặt, với các chất ưa chất béo nhận các giá trị HLB thấp hơn và các chất ưa nước nhận các giá trị HLB cao hơn.

Ví dụ không giới hạn về chất hoạt động bề mặt được dùng thích hợp cho sáng chế bao gồm các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, ví dụ polyoxyetylen glyxerol triricinoleat hoặc dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) hoặc polyoxyetylen glyxerol oxystearat như dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylen glycol 40 (Cremophor® RH 40, còn được biết là dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 hoặc macrogol glyxerol hydroxystearat) hoặc dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 hoặc macrogol glyxerol hydroxystearat) hoặc dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylen glycol 60 (Cremophor® RH 60); hoặc mono este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, như mono este của axit béo và polyoxyetylen (20) sorbitan, ví dụ polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween® 80), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (Tween® 60), polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat (Tween® 40), hoặc polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (Tween® 20). Ví dụ không giới hạn khác về các chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm các polyoxyetylen alkyl ete, ví dụ polyoxy-

etylen (3) lauryl ete, polyoxyetylen (5) xetyl ete, polyoxyetylen (2) stearyl ete, polyoxyetylen (5) stearyl ete; polyoxyetylen alkylaryl ete, ví dụ polyoxyetylen (2) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (4) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) octylphenyl ete; este của axit béo và polyetylen glycol, ví dụ PEG-200 monolaurat, PEG-200 dilaurat, PEG-300 dilaurat, PEG-400 dilaurat, PEG-300 distearat, PEG-300 dioleat; mono este của axit béo và alkylen glycol, ví dụ propylen glycol monolaurat (Lauroglycol®); este của axit béo và sucroza, ví dụ sucroza monostearat, sucroza distearat, sucroza monolaurat, sucroza dilaurat; mono este của axit béo và sorbitan như sorbitan mono laurat (Span® 20), sorbitan monooleat, sorbitan monopalnitat (Span® 40), hoặc sorbitan stearat. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, còn được biết là copolymer khối polyoxyetylen polyoxypropylen hoặc polyoxyetylen polypropylenglycol, như Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, hoặc Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.). Như được mô tả trên đây, hỗn hợp các chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng trong chế phẩm rắn theo sáng chế.

Ví dụ không giới hạn về các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên cho sáng chế bao gồm polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (vitamin E TPGS), propylen glycol laurat, natri lauryl sulfat, và sorbitan monolaurat.

Theo một phương án, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và polyme ưa nước được dụng. Chế phẩm rắn này cũng chứa chất hoạt động bề mặt được dụng mà tốt hơn là được bào chế trong thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn. Polyme ưa nước có thể được chọn, ví dụ, từ nhóm bao gồm homopolyme của N-vinyl lactam, copolyme của N-vinyl lactam, xenluloza este, xenluloza ete, polyalkylen oxit, polyacrylat, polymetacrylat, polyacrylamit, rượu polyvinyllic, vinyl axetat polyme, oligosacarit, và polysacarit. Ví dụ không giới

hạn là, polyme ưa nước được chọn từ nhóm bao gồm homopolyme của N-vinyl pyrrolidon, copolyme của N-vinyl pyrrolidon, copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat, copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl propionat, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyalkylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyalkylalkylxenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, xenluloza phtalat, xenluloza succinat, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza succinat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, polyetylen oxit, polypropylen oxit, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, axit metacrylic/etyl acrylat copolyme, axit metacrylic/metyl metacrylat copolyme, butyl metacrylat/2-dimetylaminoetyl metacrylat copolyme, poly(hydroxyalkyl acrylat), poly(hydroxyalkyl metacrylat), copolyme của vinyl axetat và axit crotonic, polyvinyl axetat được thủy phân một phần, carrageenan, galactomannan, và gôm xanthan. Tốt hơn nếu, polyme ưa nước này được chọn từ polyvinylpyrrolidon (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC axetat succinat (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, HPMC phtalat (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidon (vinylpyrrolidon-vinyl axetat copolyme 60/40), polyvinyl axetat, metacrylat/copolyme của axit metacrylic (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polyetylen glycol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, hoặc poloxamer 407. Tốt hơn nữa là, polyme ưa nước được chọn từ homopolyme của vinylpyrrolidon (ví dụ, PVP với giá trị Fikentscher K là nằm trong khoảng từ 12 đến 100, hoặc PVP với các giá trị Fikentscher K là nằm trong khoảng từ 17 đến 30), hoặc copolyme có 30% đến 70% khối lượng N-vinylpyrrolidon (VP) và 70% đến 30% khối lượng vinyl axetat (VA) (ví dụ, copolyme chứa 60% khối lượng VP và 40% khối lượng VA). Chất hoạt động bề mặt có thể được chọn, ví dụ, từ nhóm bao gồm polyoxyetylen glyxerol triricinoleat hoặc dầu thầu dầu polyoxyl

35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) hoặc polyoxyetylenglyxerol oxystearat, mono este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen alkylaryl ete, este của axit béo và polyetylen glycol, mono este của axit béo và alkylen glycol, este của axit béo và sucroza, và mono este của axit béo và sorbitan. Ví dụ không giới hạn là, chất hoạt động bề mặt này được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylenglycol 40 (Cremophor® RH 40, còn được biết là dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 hoặc macrogolglyxerol hydroxystearat), dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylenglycol 60 (Cremophor® RH 60), mono este của axit béo và polyoxyetylen (20) sorbitan (ví dụ polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween® 80), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (Tween® 60), polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat (Tween® 40), hoặc polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (Tween® 20)), polyoxyetylen (3) lauryl ete, polyoxyetylen (5) xetyl ete, polyoxyetylen (2) stearyl ete, polyoxyetylen (5) stearyl ete, polyoxyetylen (2) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (4) nonylphenyl ete, polyoxyetylen (3) octylphenyl ete, PEG-200 monolaurat, PEG-200 dilaurat, PEG-300 dilaurat, PEG-400 dilaurat, PEG-300 distearat, PEG-300 dioleat, propylen glycol monolaurat, sucroza monostearat, sucroza distearat, sucroza monolaurat, sucroza dilaurat, sorbitan mono laurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat, và sorbitan stearat. Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt này được chọn từ polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (vitamin E TPGS), propylen glycol laurat, natri lauryl sulfat, hoặc sorbitan monolaurat. Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt này được chọn từ Tween (ví dụ, Tween 80, 60, 40 hoặc 20) hoặc D-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat. Chế phẩm rắn này cũng có thể chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa ritonavir, và tốt hơn là, ritonavir và hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn.

Theo một phương án khác, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) và homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon (ví dụ, copovidon). Chế phẩm rắn này cũng chứa chất hoạt động bề mặt được dụng (ví dụ, vitamin E TPGS, hoặc polysorbat như polysorbat 80), trong đó tốt hơn là chất hoạt động bề mặt này được bào chế trong thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn. Chế phẩm rắn này cũng có thể chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa ritonavir, và tốt hơn là, ritonavir và hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó), copovidon, và chất hoạt động bề mặt được dụng được chọn từ vitamin E TPGS hoặc polysorbat (ví dụ, polysorbat 80). Thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn cũng có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt được dụng khác như propylen glycol laurat (ví dụ, lauroglycol FCC). Chế phẩm rắn này có thể chứa thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn chứa ritonavir, và tốt hơn là, ritonavir và hợp chất I (hoặc muối được dụng của nó) được bào chế trong cùng một thể phân tán rắn vô định hình hoặc dung dịch rắn.

Thể phân tán rắn được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là hoặc bao gồm một pha duy nhất (được xác định trong nhiệt động học), trong đó chất điều trị (ví dụ, hợp chất I và/hoặc ritonavir) và polyme ưa nước được dụng được phân tán phân tử. Trong các trường hợp này, phân tích nhiệt thể phân tán rắn này bằng cách sử dụng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC) thường chỉ cho một giá trị T_g duy nhất, và thể phân tán rắn này không chứa hợp chất I dạng tinh thể phát hiện được bất kỳ hoặc ritonavir như được đo bằng quang phổ nhiễu xạ bột tia X.

Hợp chất I có thể được điều chế theo các quy trình được mô tả trong công bố đơn sang chế U.S. số 12/584,716, được nộp 10, tháng 9, 2009. Muối dixyclohexylamin của axit boc-2(S)-amino-non-8-eoic có thể được tạo huyền

phủ trong isopropyl axetat, được rửa vài lần bằng dung dịch axit xitric trong nước và sau đó rửa một lần bằng nước. Sản phẩm đã rửa, được cô đặc và sau đó được pha loãng trong isopropyl axetat, có thể được cho phản ứng với HCl để tạo ra muối HCl của axit 2(S)-amino-non-8-eoic. Axit 5-metyl-2-pyrazincarboxylic, N,N'-disucxinimidyl carbonat, và N,N-dimetylaminopyridin có thể được hòa tan trong N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) và được khuấy. Muối HCl của axit 2(S)-amino-non-8-eoic được bổ sung tiếp, sau đó là trietylamin, và được khuấy để tạo ra axit (S)-2-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)non-8-enoic, axit này có thể được kết tinh bằng cách bổ sung HCl, sau đó là nước. (2S,4R)-N-Boc-4-hydroxyprolin có thể được cho phản ứng với 6-clophenanthridin trong NMP, khi có mặt natri t-butoxit, để tạo ra axit (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidin-2-carboxylic. Sau đó, metyl tert-butyl ete (MTBE) và nước có thể được bổ sung vào. Lớp nước được tách, rửa và sau đó HCl được bổ sung vào, sau đó chiết bằng MTBE. Sản phẩm đã chiết có thể được trộn với diisopropyletylamin (DIPEA) và HATU (CAS # 148893-10-1), và sau đó cho phản ứng với muối (1R,2S)-etyl-1-amino-2-vinylxyclopropanecarboxylat tosylat trong dimetylformit (DMF) và toluen. Phản ứng tạo ra (2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2S)-1-(etoxycarbonyl)-2-vinylxyclopropylcarbamoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat, hợp chất này có thể được chiết bằng MTBE và được rửa bằng HCl, được chiết tiếp, rửa, làm khô và hòa tan trong 2-propanol.

HCl có thể được bổ sung vào dung dịch 2-propanol để tạo ra (1R,2S)-etyl 1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidin-2-carboxamido)-2-vinylxyclopropanecarboxylat, chất này có thể được kết tinh bằng cách trung hòa bằng NaOH. (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidin-2-carboxamido)-2-vinylxyclopropanecarboxylat, axit (S)-2-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)non-8-enoic, N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximit, và N-(3-dimetyl-amino propyl)-N'-etylcarbodiimide hydroclorua có thể được trộn và khuấy trong DMF, sau đó bổ sung thêm N,N-dimetyletylen diamin. Phản ứng tạo ra (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidin-2-carboxamido)-2-vinylxyclopropan-

carboxylat, hợp chất này được hòa tan trong isopropyl axetat và được chiết bằng dung dịch H_3PO_4 trong nước, và sau đó được chiết bằng dung dịch K_2HPO_4 trong nước. Sản phẩm có thể được cho phản ứng với di-tert-butyl dicarbonat với sự có mặt của dimethylaminopyridin, sau đó chiết bằng hỗn hợp dung dịch axit xitric và dung dịch natri clorua, để tạo ra (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxycarbonyl)-1-((S)-2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrolidin-2-carboxamido)-2-vinylxyclopropan-carboxylat, hợp chất này có thể được đưa vào phản ứng trao đổi đóng vòng với sự có mặt chất xúc tác Zhan -1B (Zannan Pharma Ltd., Shanghai, Trung Quốc) trong toluen để tạo ra (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl 14a-etyl-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahydroxycyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a,15(1H)-dicarboxylat. Chất xúc tác có thể được dập tắt bằng imidazol sau phản ứng.

Sản phẩm đóng vòng trong toluen có thể thay đổi dung môi sang axetonitril, sau đó bổ sung hydro clorua trong dioxan và được gia nhiệt để tạo ra (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxycyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxylat hydroclorua, sau đó hợp chất này có thể được phân lập, được trộn với tetrahydrofuran, nước và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, và sau đó được gia nhiệt và khuấy. Hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội sau, được bổ sung dung dịch H_3PO_4 trong nước, NaCl trong nước và 2-metyl tetrahydrofuran, và lớp hữu cơ được tách, rửa và lọc. MeCN được bổ sung vào lớp hữu cơ được cô đặc, được gia nhiệt và để nguội, và sau đó diethylamin được bổ sung vào. Huyền phù được gia nhiệt và để nguội để tạo ra muối (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxycyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxylat diethylamin, sản phẩm này có thể được rửa và làm khô tiếp.

Muối dietylamin có thể được trộn với tetrahydrofuran, 2-metyl tetrahydrofuran và dung dịch H_3PO_4 trong nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch NaCl trong nước, và sau đó được cô đặc và/hoặc tinh chế. Sản phẩm này có thể được trộn tiếp với NMP, sau đó bổ sung carbonyldiimidazol (CDI) và sau đó là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Xyclopropylsulfonamit có thể được bổ sung tiếp vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vài giờ. Isopropyl axetat có thể được bổ sung vào, sau đó là dung dịch KH_2PO_4 trong nước và sau đó là dung dịch H_3PO_4 trong nước có thể được bổ sung. Lớp hữu cơ có thể được phân lập, rửa và tinh chế để thu được hợp chất I, hợp chất này có thể được hòa tan trong isopropyl axetat và sau đó dung dịch này được pha loãng bằng etanol. Nước có thể được bổ sung vào dung dịch thu được theo cách chia làm nhiều phần với thời gian dừng phù hợp sau mỗi lần bổ sung để đảm bảo trạng thái khử quá bão hòa. Việc bổ sung nước được kết thúc ngay khi hệ dung môi ba thành phần trở thành hai pha do tính không trộn lẫn một phần của hệ dung môi isopropyl axetat, etanol, nước. Huyền phù có thể được khuấy trong vài giờ và sau đó chất rắn được phân lập bằng cách lọc và sấy khô để tạo ra hydrat tinh thể của hợp chất I.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều chất chống HCV khác. Các chất chống HCV này có thể là, ví dụ, chất ức chế HCV polymeaza (bao gồm chất ức chế polymeaza kiểu nucleosit hoặc không nucleosit), chất ức chế HCV proteaza, chất ức chế HCV helicaza, chất ức chế CD81, chất ức chế xyclophilin, chất ức chế vị trí đi vào bên trong ribosom, hoặc chất ức chế HCV NS5A. Ví dụ cụ thể về các chất chống HCV khác bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, ribavirin, α -interferon, β -interferon, interferon- α được peg hóa, interferon-lambda được peg hóa, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-

184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), và Albuferon (Novartis).

Tốt hơn nữa, chế phẩm rắn theo sáng chế là ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Các dạng liều rắn dùng qua đường miệng thông dụng thích hợp cho sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở viên nang, kẹo trứng chim, hạt, viên tròn, bột và viên nén, là được ưu tiên. Dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế cũng có thể bao gồm các tá dược khác hoặc chất pha loãng trợ, như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Chất làm trơn, chất tạo màu, chất giải phóng, chất bao bọc, chất làm ngọt hoặc chất tạo mùi, chất đệm, chất bảo quản, hoặc chất chống oxy hóa cũng có thể được bao gồm trong dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể được bào chế bằng nhiều kỹ thuật khác nhau như, không giới hạn ở, đun chất nóng chảy, sấy phun, đông kết tủa, đông khô, hoặc các kỹ thuật làm bay hơi dung môi khác, trong đó kỹ thuật đun chất nóng chảy và sấy phun là được ưu tiên. Kỹ thuật đun chất nóng chảy thường bao gồm các bước chuẩn bị chất nóng chảy chứa các thành phần hoạt tính, các polyme ưa nước và tốt hơn là chất hoạt động bề mặt, và sau đó làm nguội chất nóng chảy đến khi nó hóa rắn. “Nóng chảy” có nghĩa là sự chuyển sang trạng thái lỏng hoặc tựa cao su, trong đó một thành phần có thể được gắn vào, tốt hơn là được gắn vào đồng nhất, trong một thành phần hoặc các thành phần còn lại. Trong nhiều trường hợp, các thành phần polyme sẽ nóng chảy và các thành phần còn lại bao gồm các thành phần hoạt tính và chất hoạt động bề mặt sẽ hòa tan trong chất nóng chảy này nhờ đó tạo ra dung dịch. Quá trình làm nóng chảy thường bao gồm bước gia nhiệt trên điểm mềm hóa của các polyme. Việc chuẩn bị chất nóng chảy có thể xảy ra theo nhiều cách. Việc trộn lẫn các thành phần này có thể xảy ra trước, trong hoặc sau khi tạo ra chất nóng chảy. Ví dụ, các thành phần có thể được trộn trước, và sau đó được làm nóng chảy hoặc được trộn và làm nóng chảy cùng một lúc. Chất nóng chảy này cũng có thể được làm đồng nhất để phân tán các thành phần hoạt tính một cách hiệu quả. Thêm vào đó, có thể là thuận tiện nếu làm nóng chảy trước các polyme và sau đó trộn

và làm đồng nhất các thành phần hoạt tính. Trong một ví dụ, tất cả các nguyên liệu ngoại trừ chất hoạt động bề mặt được trộn và nạp vào máy đun, trong khi đó các chất hoạt động bề mặt được làm nóng chảy bên ngoài và được bơm vào trong quá trình đun.

Trong một ví dụ khác, chất nóng chảy chứa hợp chất I và một hoặc nhiều polyme ưa nước được mô tả trên đây, và nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 100°C đến 170°C, tốt hơn là từ 120°C đến 150°C, và tốt nhất là từ 135°C đến 140°C.

Theo một phương án khác nữa, chất nóng chảy chứa hợp chất I, ritonavir và một hoặc nhiều polyme ưa nước được mô tả trên đây. Chất nóng chảy này cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt được dụng được mô tả trên đây.

Theo một phương án khác nữa, chất nóng chảy bao gồm hợp chất I, ritonavir, ít nhất một chất HCV được mô tả trên đây, và một hoặc nhiều polyme ưa nước được mô tả trên đây. Chất nóng chảy này cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt được dụng được mô tả trên đây.

Để bắt đầu quy trình đun chất nóng chảy, các thành phần hoạt tính (ví dụ, hợp chất I, hoặc hỗn hợp của hợp chất I và ritonavir, hoặc hỗn hợp của hợp chất I, ritonavir và ít nhất một chất chống HCV khác) có thể được sử dụng ở các dạng rắn của chúng, như các dạng tinh thể tương ứng của chúng. Các thành phần hoạt tính cũng có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch hoặc thể phân tán trong dung môi lỏng thích hợp như rượu, hydrocacbon béo, este hoặc trong một số trường hợp cacbon dioxid lỏng. Dung môi này có thể được loại bỏ, ví dụ, được làm bay hơi khi chuẩn bị chất nóng chảy.

Nhiều chất phụ gia khác nhau cũng có thể được bao gồm trong chất nóng chảy, ví dụ, chất điều chỉnh dòng chảy (ví dụ, silica dạng keo), chất kết dính, chất làm trơn, chất độn, chất làm rắn, chất dẻo hóa, chất màu hoặc chất làm ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, chất làm ổn định ánh sáng, chất tẩy tạp, và chất làm ổn định chống lại sự tấn công của vi sinh vật).

Việc làm nóng chảy và/hoặc trộn có thể xảy ra trong thiết bị thông thường dùng cho mục đích này. Thiết bị đặc biệt thích hợp là máy đun và máy ngào

trộn. Các máy đùn thích hợp bao gồm máy đùn một trục vít, máy đùn trục vít cùng quay khớp nhau hoặc máy đùn nhiều trục vít và tốt hơn là máy đùn hai trục vít, mà có thể quay cùng chiều hoặc ngược chiều và, tùy ý, được trang bị đĩa ngào trộn. Rõ ràng là nhiệt độ gia công sẽ được xác định bởi loại máy đùn hoặc kiểu cấu hình trong máy đùn được sử dụng. Phần năng lượng cần thiết để làm nóng chảy, trộn và hòa tan các thành phần trong máy đùn có thể được cung cấp bằng các yếu tố gia nhiệt. Tuy nhiên, sự ma sát và cắt nguyên liệu trong máy đùn cũng có thể cung cấp lượng đáng kể năng lượng cho hỗn hợp và hỗ trợ trong quá trình hình thành chất nóng chảy đồng nhất chứa các thành phần.

Chất nóng chảy này có thể thay đổi từ loãng đến sệt đến nhót. Việc tạo hình khối đùn có thể được thực hiện thuận lợi bằng máy cán tráng với hai trục quay quay ngược chiều với sự áp vào khớp nhau trên bề mặt của chúng. Khối đùn có thể được để nguội và để hóa rắn. Khối đùn này cũng có thể được cắt thành nhiều mảnh, trước (cắt nóng) hoặc sau khi hóa rắn (cắt nguội).

Sản phẩm đùn đã hóa rắn có thể được cán, nghiền hoặc chuyển thành các hạt. Khối đùn hóa rắn, cũng như mỗi hạt đã tạo ra chứa thể phân tán rắn, tốt hơn là dung dịch rắn, của các thành phần hoạt tính trong chất nền bao gồm polyme ưa nước và tùy ý các chất hoạt động bề mặt được dụng. Nếu các hạt không chứa chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt được dụng được mô tả trên đây có thể được bổ sung vào và được trộn với các hạt. Sản phẩm đùn có thể được trộn với các thành phần hoạt tính khác và/hoặc các chất phụ gia trước khi được cán hoặc nghiền thành các hạt. Các hạt có thể được xử lý thêm thành các dạng liều rắn dùng qua đường miệng thích hợp.

Trong một ví dụ, copovidon và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được trộn và tạo hạt, sau đó bổ sung aerosil, hợp chất I và ritonavir. Sau đó hỗn hợp được cán. Tỷ lệ khối lượng của hợp chất I so với ritonavir có thể thay đổi, ví dụ, từ 1:1 đến 5:1, như 1:1, 2:1 hoặc 4:1. Ví dụ, hỗn hợp này có thể chứa 10% hợp chất I và 5% ritonavir theo khối lượng. Ví dụ khác, hỗn hợp này có thể chứa 15% hợp chất I và 7,5% ritonavir theo khối lượng. Sau đó, hỗn hợp này được tiến hành đùn, và khối đùn được tạo ra như vậy được nghiền và rây để xử lý

thêm để sản xuất viên nang hoặc viên nén. Các chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong ví dụ này cũng có thể được bổ sung thông qua định liều dạng lỏng trong quá trình đùn.

Trong một ví dụ khác, copovidon và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được trộn và tạo hạt, sau đó bổ sung aerosil và hợp chất I. Hỗn hợp, có thể chứa, ví dụ, 15% theo khối lượng hợp chất I, sau đó được nghiền và đùn. Vì vậy, khối đùn được tạo ra như vậy có thể được nghiền thêm và rây. Khối đùn ritonavir có thể được bào chế tương tự. Khối đùn hợp chất I có thể được trộn với khối đùn ritonavir và sau đó được nén cùng nhau để tạo ra viên nén. Tốt hơn là, tỉ lệ khối lượng của hợp chất I so với ritonavir trong khối trộn có thể thay đổi, mà không giới hạn, từ 1:1 đến 1:5, như 1:1, 2:1 hoặc 4:1.

Kỹ thuật làm bay hơi dung môi, bằng cách sấy phun, có ưu điểm là cho phép sản xuất ở nhiệt độ thấp, nếu cần, và cho phép các biến đổi khác đối với quy trình này để cải thiện thêm các đặc tính bột. Bột đã sấy phun sau đó có thể được bào chế thêm, nếu cần, và thành phẩm thuốc là linh hoạt đối với viên nang, viên nén và/hoặc đồng chế phẩm với ritonavir được mong muốn.

Các quy trình sấy phun điển hình và thiết bị sấy phun được mô tả trong K. Masters, SPRAY DRYING HANDBOOK (Halstead Press, New York, 4th ed., 1985). Ví dụ không giới hạn về các thiết bị sấy phun thích hợp cho sáng chế bao gồm máy sấy phun được sản xuất bởi Niro Inc. or GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, and Spray Drying Systems, Inc. Quy trình sấy phun thường bao gồm phá vỡ hỗn hợp lỏng thành các giọt nhỏ và loại bỏ nhanh dung môi từ các giọt nhỏ này trong thiết bị chứa (thiết bị sấy phun), trong đó có động lực mạnh để làm bay hơi dung môi từ các giọt. Các kỹ thuật phun mù bao gồm, ví dụ, vòi phun hai chất lỏng hoặc vòi phun áp lực, hoặc máy phun mù quay. Lực dẫn động mạnh để làm bay hơi dung môi có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách duy trì áp lực riêng phần của dung môi trong thiết bị sấy phun dưới áp suất hơi của dung môi ở nhiệt độ của các giọt sấy khô. Bước này có thể được thực hiện bằng cách (1) duy trì áp suất trong thiết bị sấy phun ở mức độ chân không

một phần; (2) trộn các giọt lỏng với khí sấy khô ẩm (ví dụ, nitơ đã được gia nhiệt); hoặc (3) cả hai.

Nhiệt độ và tốc độ chảy của khí sấy khô, cũng như thiết kế của máy sấy phun, có thể được lựa chọn để các giọt đủ khô trước khi chúng tới thành của thiết bị. Điều này giúp đảm bảo là các giọt đã khô gần như là rắn và có thể tạo ra bột mịn và không dính vào thành của thiết bị. Sản phẩm đã sấy phun có thể thu gom bằng cách lát nguyên liệu bằng tay, nhờ khí nén, cơ học hoặc bằng các phương tiện thích hợp khác. Khoảng thời gian thực tế để đạt được mức độ khô được ưu tiên phụ thuộc vào kích cỡ của giọt, dạng bào chế và chu trình sấy phun. Sau khi làm rắn, bột rắn này có thể nằm trong buồng sấy phun thêm một khoảng thời gian nữa (ví dụ, 5-60 giây) để làm bay hơi thêm dung môi từ bột rắn. Hàm lượng dung môi cuối cùng trong thể phân tán rắn này khi nó ra khỏi máy sấy tốt hơn là ở mức độ đủ thấp để cải thiện độ ổn định của sản phẩm cuối. Ví dụ, hàm lượng dung môi còn lại của bột đã sấy phun có thể nhỏ hơn 2% theo khối lượng. Tốt hơn là, hàm lượng dung môi còn lại nằm trong các giới hạn đã chỉ ra trong International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. Thêm vào đó, có thể là hữu ích nếu chế phẩm đã sấy phun được sấy thêm để làm giảm dung môi còn lại đến mức thậm chí là thấp hơn nữa. Các phương pháp để làm giảm lượng dung môi bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, sấy tầng sôi, sấy hồng ngoại, sấy trộn, sấy chân không và tổ hợp của các phương pháp này và các phương pháp khác.

Như khối đùn rắn được mô tả trên đây, sản phẩm đã sấy phun chứa thể phân tán rắn, tốt hơn là dung dịch rắn, của thành phần hoạt tính trong chất nền bao gồm polyme ưa nước và tùy ý chất hoạt động bề mặt được dụng. Khi sản phẩm đã sấy phun không chứa chất hoạt động bề mặt bất kỳ, chất hoạt động bề mặt được dụng được mô tả trên đây có thể được bổ sung vào và được trộn với sản phẩm đã sấy phun trước khi xử lý thêm.

Trước khi nạp vào máy sấy phun, các thành phần hoạt tính (ví dụ, hợp chất I, hoặc hỗn hợp của hợp chất I và ritonavir, hoặc hỗn hợp của hợp chất I, ritonavir và ít nhất một chất chống HCV khác), polyme ưa nước, cũng như các

thành phần hoạt tính tùy ý khác hoặc các tá dược như chất hoạt động bề mặt được dùng, có thể được hòa tan trong dung môi. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, alkanol (ví dụ, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol hoặc các hỗn hợp của chúng), axeton, hỗn hợp axeton/nước, alkanol/nước (ví dụ, hỗn hợp etanol/nước), hoặc tổ hợp của chúng. Dung dịch này cũng có thể được gia nhiệt sơ bộ trước khi được nạp vào máy sấy phun.

Thế phân tán rắn được sản xuất bằng kỹ thuật đun chất nóng chảy, sấy phun hoặc các kỹ thuật khác có thể được bào chế thành các dạng liều rắn dùng qua đường miệng thích hợp bất kỳ. Theo một phương án, thế phân tán rắn được bào chế bằng kỹ thuật đun chất nóng chảy, sấy phun hoặc các kỹ thuật khác (ví dụ, khối đun hoặc bột đã sấy phun) có thể được nén thành viên nén. Thế phân tán rắn này có thể được nén trực tiếp, hoặc được cán hoặc nghiền thành các hạt hoặc bột trước khi nén. Việc nén có thể được thực hiện trong máy nén viên nén, như trong khuôn đúc bằng thép giữa hai máy dập chuyển động. Nếu chế phẩm rắn theo sáng chế chứa hợp chất I và ritonavir, hoặc hợp chất I và chất chống HCV khác, có thể bào chế riêng biệt thế phân tán rắn chứa từng thành phần hoạt tính và sau đó trộn các thế phân tán rắn đã được nghiền hoặc cán tùy ý trước khi nén. Hợp chất I và các thành phần hoạt tính khác cũng có thể được bào chế trong cùng một thế phân tán rắn, tùy ý được nghiền và/hoặc trộn với các tá dược khác, và sau đó được nén thành các viên nén.

Ít nhất một tá dược được chọn từ chất điều chỉnh dòng chảy, chất làm rã, chất độn, và chất làm trơn có thể được sử dụng khi nén thế phân tán rắn này. Các tá dược này có thể được trộn cùng với thế phân tán rắn đã được nghiền hoặc cán trước khi nén. Các chất gây rã thúc đẩy sự phân rã nhanh của khối nén trong dạ dày và giữ các hạt đã được giải phóng tách rời nhau. Ví dụ không giới hạn về các chất làm rã thích hợp là các polyme liên kết ngang, như polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang và natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang. Ví dụ không giới hạn về các chất độn thích hợp là lactoza, canxi hydrophosphat, xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicell), silicat, cụ thể là silic dioxit, magie oxit, bột talc, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột ngô, isomalt, hoặc rượu polyvinyllic. Ví dụ không giới

hạn về các chất điều chỉnh dòng chảy thích hợp bao gồm silic được phân tán mức độ cao (ví dụ, Aerosil), và mỡ động vật hoặc dầu thực vật hoặc sáp. Ví dụ không giới hạn về các chất làm trơn thích hợp bao gồm polyetylen glycol (ví dụ, có khối lượng phân tử từ 1000 đến 6000), magie và canxi stearat, natri stearyl fumarat, và các chất tương tự.

Nhiều tá dược khác nhau khác cũng có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm rắn theo sáng chế, ví dụ, các thuốc nhuộm như thuốc nhuộm azo, chất màu hữu cơ hoặc vô cơ, như nhôm oxit hoặc titan dioxit, hoặc thuốc nhuộm có nguồn gốc tự nhiên; chất làm ổn định, như chất chống oxy hóa, chất làm ổn định với ánh sáng, chất tẩy tạp, chất làm ổn định chống sự tấn công của vi sinh vật.

Các chế phẩm rắn theo một số phương án nhất định của sáng chế có thể chứa vài lớp, ví dụ, được cán mỏng hoặc các viên nén nhiều lớp. Chúng có thể ở dạng kín hoặc để trần. “Các dạng kín” là các dạng mà trong đó một lớp được bao quanh hoàn toàn bởi ít nhất một lớp khác.

Để tạo thuận lợi cho việc hấp thu dạng liều rắn, có lợi là tạo cho dạng liều một hình dạng thích hợp. Do đó các viên nén lớn mà có thể được nuốt thuận tiện sẽ tốt hơn nếu được kéo dài hơn là dạng hình tròn.

Màng mỏng trên viên nén góp phần thêm vào việc giúp cho viên nén có thể được nuốt dễ dàng. Màng mỏng cũng cải thiện mùi vị và tạo ra vẻ ngoài hấp dẫn. Màng mỏng này thường chứa nguyên liệu tạo màng polyme, như hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, và acrylat hoặc metacrylat copolyme. Ngoài polyme tạo màng, màng mỏng này còn có thể chứa thêm chất dẻo hóa, ví dụ polyetylen glycol, chất hoạt động bề mặt, ví dụ polysorbat, và tùy ý chất màu, ví dụ titan dioxit hoặc sắt oxit. Việc bao màng cũng có thể bao gồm bột talc làm chất chống dính. Tốt hơn là, màng mỏng chiếm ít hơn 5% khối lượng được phẩm theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, tác giả sáng chế mô tả các phương pháp sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế để điều trị bệnh nhiễm HIV. Các phương pháp này bao gồm sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế cho bệnh nhân có nhu cầu. Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp với

một hoặc nhiều các chất chống HCV khác, như các chất được mô tả trên đây. Liều ức chế cụ thể cho từng bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm HCV; hoạt tính của hợp chất I ở bệnh nhân cụ thể; chế phẩm rắn cụ thể được sử dụng; tuổi tác, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian sử dụng và tốc độ thải trừ; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng trong tổ hợp hoặc ngẫu nhiên đồng thời với hợp chất I; và các yếu tố tương tự đã được biết rõ trong lĩnh vực y học.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm sử dụng cho bệnh nhân có nhu cầu chế phẩm rắn theo sáng chế và ít nhất một chất chống HCV khác, trong đó chất chống HCV khác này được chọn từ các chất ức chế HCV polymeaza (ví dụ, chất ức chế HCV polymeaza kiểu nucleosit hoặc không nucleosit), chất ức chế HCV proteaza, chất ức chế HCV helicaza, chất ức chế CD81, chất ức chế xyclophilin, chất ức chế vị trí đi vào bên trong ribosom, hoặc chất ức chế HCV NS5A. Tốt hơn nếu, chất chống HCV khác này là chất ức chế HCV polymeaza (ví dụ, chất ức chế HCV polymeaza kiểu nucleosit hoặc không nucleosit) hoặc chất ức chế HCV NS5A. Việc sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế và chất chống HCV khác có thể là đồng thời hoặc lần lượt.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm rắn theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị bệnh nhiễm HCV.

Nên được hiểu rằng các phương án được mô tả trên đây và các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Nhiều thay đổi và cải biến khác nhau trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với các chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các tham số dược động học (pharmacokinetic: PK) của hợp chất I và ritonavir được xác định bằng cách sử dụng WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA), bằng cách sử dụng phân tích không chia ngăn. Các giá trị dưới giới

hạn định lượng được thay bằng 0. Các giá trị bị thiếu được xử lý như thể chúng chưa bao giờ được đưa ra. Số lần lấy mẫu máu danh định và liều như được chỉ ra trong quy trình được sử dụng cho phân tích PK.

Các tham số được động học bậc một được xác định cho hợp chất I và ritonavir:

AUC_{∞} Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian từ thời điểm 0 đến vô cùng được tính toán là $AUC_{\infty} = AUC_{last} + (C_{last}/K_{el})$, trong đó C_{last} là nồng độ có thể định lượng cuối cùng

AUC_{∞} được chuẩn hóa liều Diện tích được chuẩn hóa liều dưới đường cong nồng độ theo thời gian từ thời điểm 0 đến vô cực (AUC_{∞} hoặc $AUC_{(0-vô\ cực)}$):

$$AUC_{(0-vô\ cực)} = AUC_{(0-vô\ cực)} * \frac{\text{Liều chuẩn hóa}}{\text{Liều thực}}$$

C_{max} Nồng độ huyết tương quan sát được tối đa

C_{max} được chuẩn hóa liều Nồng độ huyết tương quan sát được tối đa được chuẩn hóa liều:

$$C_{max\text{ chuẩn hóa}} = C_{max} * \frac{\text{Liều chuẩn hóa}}{\text{liều thực}}$$

T_{max} Thời gian đạt nồng độ huyết tương tối đa

Ví dụ 2

Hợp chất I ở dạng monohydrat và dihydrat tinh thể được trộn với polyme ưa nước và chất hoạt động bề mặt được dùng ở nhiều tỉ lệ khác nhau, và được hòa tan trong dung môi hữu cơ (axeton hoặc hỗn hợp etanol/nước). Sau đó dung môi được loại bỏ khỏi hệ thống trong điều kiện gia nhiệt (75°C) và chân không, bằng cách sử dụng máy cất quay Genevac hoặc Buchi Rotavap. Các thể phân tán rắn chứa hợp chất I ở nhiều mức độ nạp được chất khác nhau và sử dụng các chất hoạt động bề mặt hoặc các polyme khác nhau được rây qua sàng có mắt lưới 30 để làm giảm kích cỡ hạt. Các mẫu phân tán rắn thu được được sử dụng để xác định đặc tính vô định hình bằng nhiễu xạ bột tia X (PXRD), độ ổn định hóa học, thử nghiệm hòa tan in-vitro và nghiên cứu tính sinh khả dụng trên chó.

Với các nghiên cứu tính sinh khả dụng trên chó, bột phân tán rắn này được nạp vào các viên nang gelatin cứng để đạt được liều đích là 50mg. Viên nang này được đóng liều cùng với 50mg ritonavir. Đối với các nghiên cứu độ tan in vitro, tốc độ giải phóng hợp chất I được đánh giá.

Các polyme ưa nước được thử nghiệm bao gồm copovidon, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMC-AS), và hydroxypropyl metylxenluloza cấp E5 (HPMC-E5). Các chất hoạt động bề mặt được thử nghiệm bao gồm Vitamin E TPGS, polysorbat 20, polysorbat 80, poloxamer, propylen glycol laurat, và span 20. Lượng chất hoạt động bề mặt trong mỗi thể phân tán rắn được thử nghiệm không nhiều hơn 10% khối lượng, và lượng hợp chất I trong mỗi thể phân tán rắn nằm trong khoảng từ 10 đến 40% khối lượng.

Tất cả các thể phân tán rắn được thử nghiệm chỉ ra rằng hợp chất I là ở dạng vô định hình, như được thể hiện bởi mẫu PXRD của chúng. Các thể phân tán rắn chứa copovidon hoặc HPMC-AS được thử nghiệm về độ ổn định và thể hiện độ ổn định hóa học sau 4 tuần ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong thử nghiệm đĩa hở. Các thể phân tán rắn này cũng thể hiện tốc độ hòa tan nhanh.

Ví dụ 3

Hai chế phẩm viên nén được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật sấy phun để sản xuất bột phân tán rắn của hợp chất I vô định hình trong chất nền polyme. Đối với chế phẩm viên nén thứ nhất, bột sấy phun chứa 17,5% khối lượng hợp chất I, 72,5% khối lượng copovidon, và 10% khối lượng polysorbat 80. Đối với chế phẩm viên nén thứ 2, bột sấy phun chứa 17,5% khối lượng hợp chất I, 72,5% khối lượng copovidon, 7% khối lượng propylen glycol mono-laurat, và 3% khối lượng Vitamin E TPGS. Đối với cả hai chế phẩm, axeton được sử dụng làm dung môi để sấy phun.

Bột đã sấy phun được làm khô thêm trong chân không để loại bỏ dung môi còn lại. Bột đã được làm khô chân không được trộn với xenluloza vi tinh thể, điaxit canxi phosphat khan, tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmeloza, silic dioxit keo, và natri stearyl fumarat. Hỗn hợp này tùy ý được tạo hạt khô

bằng cách nén dùng con lăn và sau đó nghiền để tạo ra hạt. Sau đó, các hạt thu được được trộn với lượng bổ sung natri stearyl fumarat trước khi được nén thành dạng viên nén cuối cùng.

Ví dụ 4

Hợp chất I và ritonavir được đun cùng lúc bằng cách sử dụng kỹ thuật đun chất nóng chảy. Bốn thể đun được bào chế, và sau đó được nghiền và được nạp vào viên nang. Khối đun thứ nhất chứa hợp chất I, ritonavir, copovidon, lauroglycol FCC, và Vitamin E TPGS với tỉ lệ khối lượng là 10:5:77:5:3 (sau đây gọi là chế phẩm 1). Khối đun thứ hai chứa hợp chất I, ritonavir, copovidon, và polysorbat 80 với tỉ lệ khối lượng là 15:7,5:67,5:10 (sau đây gọi là chế phẩm 2). Khối đun thứ 3 chứa hợp chất I, ritonavir, copovidon, lauroglycol FCC, và Vitamin E TPGS với tỉ lệ khối lượng là 10:5:79:4:2 (sau đây gọi là chế phẩm 3). Khối đun thứ tư chứa hợp chất I, ritonavir, copovidon, lauroglycol FCC, và Vitamin E TPGS với tỉ lệ khối lượng là 15:7,5:69,5:5:3 (sau đây gọi là chế phẩm 4). Mỗi viên nang đun này chứa 50mg hợp chất I và 25mg ritonavir.

Hợp chất I và ritonavir được đun riêng bằng cách sử dụng kỹ thuật đun chất nóng chảy. Khối đun hợp chất I chứa hợp chất I, copovidon, Lauroglycol FCC, Vitamin E TPGS và aerosol theo tỉ lệ khối lượng 15:76:5:3:1. Khối đun ritonavir chứa ritonavir, copovidon, span 20 và aerosol theo tỉ lệ khối lượng 15:74:10:1. Cả hai khối đun này được nghiền, trộn cùng nhau và sau đó được nén cùng nhau thành viên nén. Mỗi viên nén chứa 100mg hợp chất I và 50mg ritonavir (sau đây gọi là chế phẩm 5).

Độ sinh khả dụng của các viên nang đun và viên nén được nén đồng thời được đánh giá trên chó Beagle sau khi sử dụng liều duy nhất qua đường miệng. Các liều được sử dụng là 100mg hợp chất I và 50mg ritonavir cho mỗi con vật. Bốn con chó (hai con đực và hai con cái) được sử dụng trong thử nghiệm này. 30 phút trước khi sử dụng liều, mỗi con chó nhận được liều histamin dưới da ($100\mu\text{g/kg}$ $0,05\text{ml/kg}$ trong nước). Xem Kahlson *et al.* J PHYSIOL 174:400–416 (1964); và Akimoto *et al.* EUR J PHARM BIOPHARM 49:99–102 (2000). Mỗi con

chó được cho dung liều duy nhất qua đường miệng của các chế phẩm từ 1-5 vào các tuần khác nhau, mỗi tuần sử dụng một liều duy nhất. Các mẫu huyết tương được thu gom ở 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng liều, và được phân tích hợp chất I và ritonavir bằng LC-MS/MS.

Các giá trị AUC_{∞} chuẩn hóa liều trung bình của hợp chất I của các chế phẩm 1-5 lần lượt là 183,6, 131,6, 188,9, 190,3, và 299,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, ở liều 10mg/kg. Các giá trị $C_{\max}$ chuẩn hóa liều trung bình của hợp chất I đối với các chế phẩm 1-5 lần lượt là 28,5, 24,5, 23,6, 26,8, và 43,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ở liều 10mg/kg.

Các giá trị AUC_{∞} chuẩn hóa liều trung bình của ritonavir đối với các chế phẩm 1-5 lần lượt là 3,9, 2,8, 2,4, 1,3, và 3,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, ở liều 5mg/kg. Các giá trị $C_{\max}$ chuẩn hóa liều trung bình của ritonavir đối với các chế phẩm 1-5 lần lượt là 1,1, 0,8, 0,7, 0,5, và 1,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ở liều 5mg/kg.

Phần mô tả trên đây của sáng chế nhằm mục đích minh họa và mô tả nhưng chưa phải là tất cả hoặc chỉ giới hạn phạm vi sáng chế ở phần mô tả này. Các biến đổi và thay đổi đều là có thể được tạo ra dựa vào nội dung được bộc lộ hoặc từ thực tiễn của sáng chế. Vì vậy, phạm vi bảo hộ của sáng chế được xác định dựa vào yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm rắn chứa thể phân tán rắn bao gồm:

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(xyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, ở dạng vô định hình; và
 - (2) polyme ưa nước được dụng;
- chế phẩm rắn này còn chứa:
- (3) chất hoạt động bề mặt được dụng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó polyme có Tg ít nhất là 50°C.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chất hoạt động bề mặt có trị số HLB ít nhất là 10.

4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm chất hoạt động bề mặt khác có trị số HLB nhỏ hơn 10.

5. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó thể phân tán rắn là thể phân tán rắn vô định hình mà còn chứa thêm chất hoạt động bề mặt đã nêu.

6. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó polyme là homopolyme hoặc copolyme của N-vinyl pyrrolidon.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó polyme là copovidon.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chất hoạt động bề mặt là propylen glycol laurat.

9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm D-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat.

10. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó thể phân tán rắn là thể phân tán rắn vô định hình.

11. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó thể phân tán rắn là dung dịch dạng rắn chứa chất hoạt động bề mặt đã nêu.

12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 5 hoặc 11, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm ritonavir.

13. Quy trình sản xuất chế phẩm theo điểm 1, bao gồm bước làm khô dung môi trong dung dịch lỏng, trong đó dung dịch này chứa:

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(xyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxycyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó;
- (2) polyme đã nêu; và
- (3) chất hoạt động bề mặt đã nêu.

14. Quy trình sản xuất chế phẩm theo điểm 1, bao gồm bước hóa rắn chất nóng chảy, trong đó chất nóng chảy này chứa:

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(xyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydroxycyclopropa[e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazaxyclopentadexin-14a-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó;
- (2) polyme đã nêu; và
- (3) chất hoạt động bề mặt đã nêu.