



**BÁO CÁO TOÀN CẢNH SÁNG CHẾ VỀ**

# **Atazanavir**

**THÁNG 11- 2011**

**DỰ ÁN BÁO CÁO TOÀN CẢNH SÁNG CHẾ**

Dự án Báo cáo toàn cảnh sáng chế của WIPO dựa trên Dự án của Chương trình phát triển DA\_19\_30\_31\_01 “Phát triển công cụ tiếp cận thông tin sáng chế” được mô tả trong tài liệu CDIP/4/6, được Ủy ban Phát triển và Sở hữu trí tuệ (Committee on Development and Intellectual Property - CDIP) chấp thuận ở kỳ họp thứ tư tổ chức vào 16-20 tháng 11 năm 2009.

Mục đích của mỗi báo cáo có ba nội dung:

- Dự kiến nghiên cứu và mô tả các dạng hoạt động sáng chế và đổi mới liên quan đến các công nghệ cụ thể trong các lĩnh vực khác nhau như các công nghệ liên quan đến sức khỏe, thực phẩm và nông nghiệp, biến đổi khí hậu, và các công nghệ khác.
- Đối với mỗi báo cáo WIPO sẽ cộng tác với các tổ chức phối hợp (IGO - các tổ chức liên chính phủ, NGO - các tổ chức phi chính phủ, các viện nghiên cứu công của các nước thành viên) hoạt động trong các lĩnh vực tương ứng và có quan tâm đến chủ đề cụ thể. Việc cộng tác trong giai đoạn lập kế hoạch và đánh giá cũng có thể được sử dụng làm phương tiện để các chính các tổ chức này làm quen với việc sử dụng và khai thác thông tin sáng chế và các vấn đề liên quan đến bảo hộ sáng chế. WIPO rất hoan nghênh các đề nghị cộng tác.
- Mỗi báo cáo cũng được dùng làm ví dụ minh họa việc tra cứu thông tin sáng chế trong lĩnh vực tương ứng và chiến lược tra cứu có thể được xây dựng ra sao. Do đó, nó bao gồm các giải thích chi tiết về phương pháp tra cứu có thể, các cơ sở dữ liệu được sử dụng và các câu hỏi tra cứu được trình bày rõ ràng có thể giúp cho người đọc tiến hành một tra cứu tương tự.

Mỗi báo cáo của dự án này được thực hiện bởi một công ty bên ngoài được chọn trong quá trình đấu thầu. Việc đấu thầu được mở đối với một số hữu hạn nhà thầu được chọn trước trên cơ sở Hồ sơ mời quan tâm (Expression of Interest –EOI). WIPO mời nộp các EOIs khác bởi các nhà cung cấp có chất lượng.

Thông tin chi tiết hơn về dự án, công việc đang tiến hành, và tập hợp các báo cáo được công bố bởi các cơ quan khác cũng có sẵn ở địa chỉ: [www.wipo.int/patentscope/en/programs/patent\\_landscapes/pl\\_about.html](http://www.wipo.int/patentscope/en/programs/patent_landscapes/pl_about.html)

Đối với các thông tin cụ thể, yêu cầu hoặc đề xuất, xin vui lòng liên hệ với chúng tôi theo địa chỉ: [patent.information@wipo.int](mailto:patent.information@wipo.int)

# **Báo cáo toàn cảnh sáng chế về Atazanavir**

Báo cáo toàn cảnh sáng chế được soạn thảo

cho

Tổ chức Sở hữu trí tuệ thế giới (WIPO)

bởi Thomson Reuters  
IP Solutions, IP Consulting Group

*Hợp tác với  
Medicines Patent Pool (MPP)*

**Tháng 11/ 2011**

## MỤC LỤC

PHẦN 1: HAI MỤC TIÊU CỦA DỰ ÁN.....	4
NGHIÊN CỨU SỰ PHÁT TRIỂN THUỐC THÔNG QUA BẢNG SÁNG CHẾ.....	4
THỰC TIỄN TỐT NHẤT ĐỂ THU THẬP VÀ PHÂN TÍCH BẢNG SÁNG CHẾ.....	4
KẾT CẤU CỦA BÁO CÁO.....	4
PHẦN 2: XÂY DỰNG TẬP HỢP BẢNG SÁNG CHẾ BAO VÂY ATAZANAVIR .....	6
ĐẶT TÊN HÓA HỌC.....	7
CÁC GIẤY CHỨNG NHẬN BẢO HỘ BỔ SUNG.....	7
TÊN LÂM SÀNG.....	10
TÊN CỦA NHÀ SẢN XUẤT.....	10
TÊN CHUNG.....	10
TÊN THƯƠNG MẠI .....	10
PHẦN 3: CHUẨN BỊ TẬP HỢP LÂM SÀNG.....	11
CHIẾN LƯỢC MỘT GIAI ĐOẠN.....	11
CHIẾN LƯỢC HAI GIAI ĐOẠN.....	13
TẬP HỢP LÂM SÀNG.....	14
TẬP HỢP LÂM SÀNG.....	15
PHẦN 4: CHUẨN BỊ TẬP HỢP HÓA HỌC.....	16
TIẾP CẬN ĐA PHƯƠNG DIỆN... ..	16
SÁNG CHẾ NỀN TẢNG VÀ TRÍCH DẪN TIẾP THEO CỦA NÓ.....	17
TẬP HỢP HÓA HỌC.....	17
TẬP HỢP HÓA HỌC.....	18
TẬP HỢP HÓA HỌC.....	19
TỔNG KẾT VỀ TẬP HỢP.....	20
PHẦN 5: TỔNG QUAN VỀ TẬP HỢP.....	21
NƯỚC ƯU TIÊN SỚM NHẤT.....	21
NƯỚC ƯU TIÊN SỚM NHẤT.....	22
NƯỚC NỘP ĐƠN ĐỒNG DẠNG.....	22
NƯỚC NỘP ĐƠN ĐỒNG DẠNG.....	23
PHẦN 6: THẨM ĐỊNH CÁC KHÍA CẠNH CỦA VIỆC PHÁT TRIỂN THUỐC.....	23
DÒNG THỜI GIAN CỦA CHÍNH CÁC NHÀ PHÁT TRIỂN.....	27

CÁC LOẠI CÓ TẦM QUAN TRỌNG CAO NHẤT.....	30
SO SÁNH TẦM QUAN TRỌNG KỸ THUẬT CỦA CÁC CÔNG TY HÀNG ĐẦU.....	30
DÒNG THỜI GIAN HOẠT ĐỘNG CỦA CÁC CÔNG TY ĐƯỢC CHỌN.....	32
CÁC CHỈ BÁO CHẤT LƯỢNG SÁNG CHẾ ĐỐI VỚI CÁC CÔNG TY ĐƯỢC CHỌN.....	32
CÁC CHỈ BÁO CHẤT LƯỢNG SÁNG CHẾ ĐỐI VỚI CÁC CÔNG TY ĐƯỢC CHỌN.....	33
PHẦN 7: CÁC YẾU TỐ CỤ THỂ CỦA SỰ PHÁT TRIỂN CÁC HỢP CHẤT NỀN TẢNG.....	34
CÁC HỢP CHẤT NỀN TẢNG .....	34
KHÁM PHÁ CHẤT ỨC CHẾ PROTEAZA .....	36
CÁC CÔNG THỨC.....	36
CÁC CÔNG THỨC.....	37
THUỐC ĐỘC QUYỀN VÀ SỰ TRANH CHẤP.....	41
THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ VIỆC CẤP BẰNG.....	41
PHẦN 8: HỖN HỢP THUỐC.....	42
CÁC DẠNG HỖN HỢP.....	42
HAI THUỐC HƯỚNG VỀ MỘT ĐÍCH.....	43
HAI THUỐC HƯỚNG TỚI CÁC ĐÍCH KHÁC NHAU.....	44
SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP CHỒNG LẤN ĐỂ TÌM HỖN HỢP QUAN TÂM.....	47
PHẦN 9: SỬ DỤNG CÁC HỆ THỐNG PHÂN LOẠI ĐỂ HỖ TRỢ VIỆC TRA CỨU.....	48
HỆ THỐNG PHÂN LOẠI SÁNG CHẾ QUỐC TẾ VÀ CÁC HỆ THỐNG LIÊN QUAN.....	49
HỆ THỐNG PHÂN LOẠI CỦA HOA KỲ.....	51
HỆ THỐNG PHÂN LOẠI CỦA HOA KỲ.....	52
MÃ CHỈ DẪN DERWENT.....	53
PHẦN 10: TỔNG KẾT.....	54

## **PHẦN 1: HAI MỤC TIÊU CỦA DỰ ÁN**

### **NGHIÊN CỨU SỰ PHÁT TRIỂN THUỐC THÔNG QUA BẰNG SÁNG CHẾ**

Ví dụ cụ thể được chọn để đánh giá sự phát triển của sự bảo hộ sáng chế đối với một loại thuốc được phê duyệt là thuốc HIV, Atazanavir (ATZ). Tập trung vào chính Atazanavir, và loại trừ các sáng chế mà nói chung là hữu ích đối với bất kỳ một danh sách dài các loại thuốc, chẳng hạn như dạng bào chế viên nén hay cơ chế phân phối thuốc qua phương tiện trung gian.

Các giai đoạn kỹ thuật của việc bảo hộ sáng chế về thuốc phát triển qua nhiều năm và bao gồm việc bảo hộ chính các thành phần thuốc, và sự phát triển tiếp theo bao gồm các quy trình để tổng hợp, các cải tiến đối với quy trình, sử dụng kết hợp các chỉ dẫn ban đầu, sự đa dạng hóa đối với chỉ dẫn mới, các công thức định giá cho thuốc cụ thể, và v.v..

Việc chuyển nhượng cũng có thể phát triển, và có thể có những người tham gia khác nhau trong sự phát triển của thuốc, bắt đầu với những người sáng tạo ra các chế phẩm, tiếp theo là sự tham gia của các đơn vị khác như chủ sở hữu mới, các đơn vị phát triển được chuyển giao quyền, các nhà nghiên cứu lâm sàng, và những người khác. Các nhà sản xuất thuốc generic hoặc các nhà cải tiến cũng có thể nộp đơn ở các lần sau.

Phổ cập toàn cầu là một khía cạnh phát triển thứ ba, khi sự phát triển trở thành hoạt động ở nhiều quốc gia, bao gồm các quốc gia có chú trọng đến sự phát triển ngành dược phẩm trong nước.

### **THỰC TIỄN TỐT NHẤT ĐỂ THU THẬP VÀ PHÂN TÍCH BẰNG SÁNG CHẾ**

Mục tiêu thứ hai của dự án là cung cấp sự hiểu biết về thực tiễn tốt nhất để thăm dò các tài liệu sáng chế trong lĩnh vực dược phẩm, bao gồm cả việc sử dụng các hệ thống chỉ số (không độc quyền hoặc độc quyền), và khai thác các hệ thống được tạo bởi các chuyên gia liên kết kỹ thuật giữa các sáng chế - tức là các tài liệu đối chứng (trích dẫn) giữa các đơn hoặc bằng sáng chế và tình trạng kỹ thuật trước đó.

### **KẾT CẤU CỦA BÁO CÁO**

Sử dụng ví dụ của Atazanavir, báo cáo này lần đầu tiên mô tả một số phương pháp để tạo thành các tập hợp mà qua đó sự phát triển thuốc có thể được nghiên cứu một cách đáng tin cậy. Một khi quá trình thu thập được tiến hành, báo cáo sẽ bao trùm các phương pháp phân tích khác nhau để thăm dò tập hợp để thu thập tin tức. Nó chia các hoạt động của nhà

---

<sup>1</sup> Các tài liệu đối chứng được tạo ra bởi các thẩm định viên sáng chế và chủ đơn, các chuyên gia kỹ thuật trong các lĩnh vực liên quan

phát triển của Atazanavir (Novartis và người được chuyển giao quyền là Bristol-Myers Squibb) từ hoạt động của các chủ thể khác, và so sánh cả hai trên một dòng thời gian. Nó xác định những sáng chế mà chỉ dẫn tới giai đoạn chuẩn của sự phát triển thuốc bao gồm: khám phá thành phần, thiết lập các mục tiêu sinh học (hiệu ứng điều biến đường), phát triển các phương pháp tổng hợp, công thức điều trị, mô tả chỉ báo bệnh tốt nhất, điều tra kết hợp, cải thiện tổng hợp, và mở rộng sử dụng. Trong khi có một mối quan hệ tuyến tính rất thô giữa chúng, thông tin mới được phát triển, hoặc bởi các nhà phát triển hoặc bên ngoài có thể gây ra sự lặp lại các bước phát triển đó mà phá vỡ hình tuyến tính đơn giản bất kỳ.

Bởi vì phương pháp điều trị kết hợp liên quan đến nhiều hơn một loại thuốc như vậy là một phần không thể thiếu của sự phát triển dược phẩm, và vì đó là đặc biệt đúng đối với các phương pháp điều trị AIDS, một chương riêng của báo cáo này sẽ tập trung vào sự kết hợp.

Báo cáo này cung cấp một tương thuật tích hợp mà tại mỗi bước đều chú ý đến cách các yếu tố dữ liệu đáp ứng các mục tiêu, và chỉ rõ những lý do cho phép thực hiện suy luận.

Cuối cùng, báo cáo này trình bày chi tiết hơn về việc sử dụng các loại chỉ số và các bổ sung sau khi nộp vào các thông tin sáng chế.

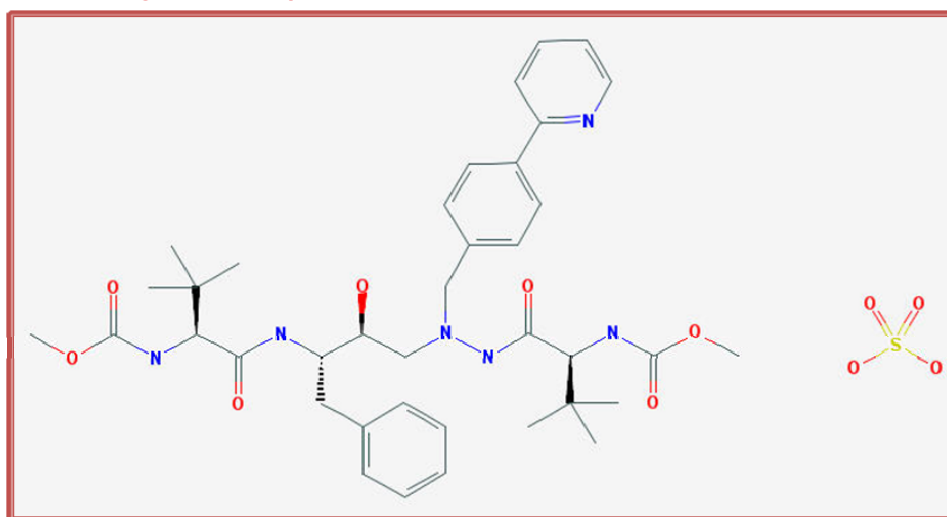
Phụ lục của báo cáo bao gồm các chiến lược tra cứu cụ thể, một tập tin có chứa thông tin thư mục về các tập hợp và các liên kết đến các tài liệu, và thông tin về thử nghiệm lâm sàng.

## PHẦN 2: XÂY DỰNG TẬP HỢP BẰNG SÁNG CHẾ BAO VÂY ATAZANAVIR

Atazanavir là một loại thuốc chống HIV được sử dụng rộng rãi, được phê duyệt vào năm 2003 để sử dụng trong điều trị HIV bởi Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration-FDA). Mục tiêu của Atazanavir (các phân tử sinh học hay con đường trao đổi chất mà nó làm rối loạn) là enzym proteaza HIV, một protein được sản xuất từ một gen virus AIDS. Proteaza HIV là cần thiết cho sự trưởng thành của virus. Mục tiêu cơ bản của các nhà sáng chế là tạo ra một hợp chất có cấu trúc mô phỏng chất tự nhiên mà proteaza liên kết vào, do đó ngăn ngừa nó khỏi tác động lên chất bình thường của nó. Như vậy Atazanavir thuộc về một loại các loại thuốc chống HIV được gọi là chất ức chế HIV, mà hiện nay có rất nhiều. Các "chỉ dẫn" ban đầu yêu cầu bảo hộ cho Atazanavir là điều trị HIV, nhưng có thể có những chỉ dẫn khác chưa được bộc lộ qua quá trình phát triển.

Tất nhiên, để tìm các bằng sáng chế về một loại thuốc cụ thể, cách tốt nhất là tra cứu nó bằng tên. Điều này đối với các hợp chất hóa học thì nói dễ hơn so với làm, và trong phần này của báo cáo, các tên "tiền lâm sàng" và "lâm sàng" sẽ được thảo luận cùng với các chiến lược tạo thành tập hợp bao gồm sự phát triển của các hợp chất từ khi bắt đầu đến khi kết thúc. Độ tin cậy về chất lượng của tập hợp là điều quan trọng đối với việc phân tích tiếp theo.

Hình 1. Công thức hóa học của Atazanavir Sulfat



Khi các đơn đăng ký sáng chế đầu tiên đã được nộp (1995), các hợp chất trên hình 1 đã không được biết đến như Atazanavir, mà là tên gốc không độc quyền hiện nay của nó. Tên gốc chỉ được áp dụng cho các hợp chất sau khi chúng đã được chứng nhận nghiên cứu lâm sàng. Đó cũng là điều bình thường đối với các yêu cầu bảo hộ của các bằng sáng chế về hợp chất ban đầu để bao gồm không chỉ một hợp chất, mà là một loạt hợp chất khác nhau với các nhóm thế khác nhau ở các vị trí khác nhau trên các cấu trúc xương sống cơ bản. Cấu trúc xương sống với các nhóm thế khác nhau (được thể hiện là nhóm R ở các vị trí thay đổi) được gọi là cấu trúc Markush.



## ĐẶT TÊN HÓA HỌC

Quy ước đặt tên hóa học là rất nhiều, và có rất nhiều cách để mô tả cấu trúc hóa học của Atazanavir bằng chữ. Điều này làm cho việc tìm kiếm theo tên sáng chế đối với Atazanavir trước khi nó được đặt tên lâm sàng trở nên khó khăn hơn.

Các tên do hệ thống của Hiệp hội quốc tế về hóa học tinh khiết và hóa học ứng dụng (Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)) là methyl N - [(1S) -1 - {[ (2S, 3S) -3-hydroxy-4 - [(2S) -2 [(methoxycarbonyl) amino] -3,3- dimethyl-N ' - {[4- (7yridin-2-yl) phenyl] methyl} butan hydrazido] -1-phenylbutan-2-yl] carbamoyl} -2,2- dimethylpropyl] carbamat.

Chính các tác giả sáng chế đã tạo ra hoặc đề xuất một loạt các hợp chất và gọi chúng là dẫn xuất azahexan dị vòng có số nhóm thế bất kỳ ở vị trí số 6 trên cấu trúc xương sống cơ bản (yêu cầu bảo hộ dạng Markush). Trong số các hợp chất này, có hợp chất chính xác mà sau này được gọi là Atazanavir.

Sau khi công bố các bài báo về lĩnh vực hóa học và bằng sáng chế, các Chemical Abstracts Service cung cấp cho họ những con số xác định được gọi là CAS Registry Numbers<sup>2</sup>. Có những tổ chức khác áp dụng định danh để hợp chất hóa học, nhưng hệ thống CAS được công nhận trên toàn cầu và được sử dụng rất thường xuyên. Các Số đăng ký CAS cho Atazanavir là CAS-198904313-31- 3.

## CÁC GIẤY CHỨNG NHẬN BẢO HỘ BỔ SUNG

Có thể bất ngờ, thường rất dễ dàng tìm thấy các sáng chế về hợp chất cơ sở đối với một thuốc được nghiên cứu lâm sàng. Đối với các thuốc, chủ sở hữu thường nộp cho Cơ quan sáng chế châu Âu Chứng nhận bảo hộ bổ sung (SPC) cho bằng sáng chế đã được cấp, đơn và Chứng nhận này được ghi trong trường tình trạng pháp lý của INPADOC (xem Hình 2). Khi SPC đã được nộp, trường tình trạng pháp lý cũng có thể bao gồm tên chung và hoặc tên (nhãn hiệu) độc quyền. Trong ví dụ này, việc tra cứu đối với Atazanavir hoặc Reyataz trong trường này sẽ tìm thấy họ các sáng chế cơ sở, bao gồm cả tài liệu ưu tiên. Họ các sáng chế cơ sở này là điểm bắt đầu để phát triển tập hợp sáng chế “tiền lâm sàng” bao vây các sáng chế khác của chủ sở hữu này hoặc các chủ sở hữu khác. Quyền sở hữu trí tuệ cơ sở cho Atazanavir là một đơn Thụy Sĩ được nộp vào năm 1995, và nhanh chóng được nộp tiếp vào các nước khác. SPC được đăng ký vào ngày 02 tháng 3 năm 2004, và thời hạn của nó đến ngày 02 tháng 3 năm 2019.

Việc trình bày về ngày là rất quan trọng đối với người tra cứu, bởi vì nó xác định khoảng hở giữa sáng chế về thuốc năm 1995 (ngày ưu tiên) và ngày xuất hiện đầu tiên (năm 2001) của tên lâm sàng trong trường dữ liệu đơn sáng chế khác với trường tình trạng pháp lý INPADOC. Ngay cả vào năm 2001, việc sử dụng tên lâm sàng đối với Atazanavir chưa phải là thủ tục cần thiết. Đối với Atazanavir chẳng hạn, khoảng thời gian giữa việc sử dụng

<sup>2</sup> <http://www.cas.org/expertise/cascontent/registry/regsys.html>

<sup>3</sup> Xác định bằng cách tra cứu.

tên hóa chất và việc sử dụng tên lâm sàng theo thủ tục là từ 1995 đến ít nhất 2001. Khoảng hờ này là thách thức đối với người tra cứu bởi vì các chiến lược tra cứu sử dụng các tên hóa học “tên lâm sàng” là rất khó nghĩ tới và sử dụng. Chúng ta sẽ quay lại vấn đề này vào chương 4.

Nếu tiếp cận SPC không thu được dữ liệu bởi vì số năm của thuốc hoặc các yếu tố khác, có một số cách thay thế khác. Nếu thuốc vẫn được bảo hộ sáng chế, các bằng sáng chế liên quan có thể được liệt kê trong US FDA Orange Book. Thông tin này cũng có thể có sẵn từ các sản phẩm thương mại như Thomson Reuters Pharma®.

Cách tiếp cận khác khó khăn hơn là trước hết tìm các sáng chế của các chủ sở hữu thuốc mà đề cập tới tên lâm sàng, và sau đó thực hiện phân tích viện dẫn ngược lại để tìm ra các tài liệu xuất hiện trước sớm nhất mà bao vây hợp chất này. Sáng chế này có thể đứng tên hoặc không đứng tên chủ sở hữu này ở thời điểm công bố của nó, nhưng trường thông tin chuyển nhượng lại của US và trường tình trạng pháp lý INPADOC có thể xác định rõ chuỗi chủ sở hữu.

---

<sup>4</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>

Hình 2: Tình trạng pháp lý đối với các sáng chế cơ sở của Novartis

Ngày	Loại mã	Mã nước	Đề mục Tình trạng pháp lý
27/07/05	REG	FI SPCF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE APPLICATION FILED ( FI )
05/08/05	REG	HK GR +	REFERENCE TO A NATIONAL CODE STANDARD PATENTS GRANTED IN HONG KONG ( HK HK1018788 )
08/08/05	REG	DK CTFF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE FILED ( DK )
12/08/05	REG	FR CR	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY CERTIFICATE OF PROTECTION LAID OPEN TO THE PUBLIC (EEC REGULATION OF 18 JUNE 1992) (05C0030, 20050705) ( FR )
17/08/05	REG	GB CTFF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE CERTIFICATE FILED (SPC/GB05/036: 20050721) ( GB )
24/08/05	REG	IE SPCF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE REQUEST FOR GRANT OF SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (SPC023/2005, 20050728) ( IE )
30/08/05	REG	SE SPCF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE APPLICATION FOR SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (0590027-9, 20040302) ( SE )
30/08/05	REG	SE SPCF	REFERENCE TO A NATIONAL CODE APPLICATION FOR SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (PRODUCT NAME: <b>REYATAZ, ATAZANAVIR</b> ; NAT REG. NO/DATE: EG EU/1/03/267/001 20040302; FIRST REG.: EG EU/1/03/267/001 20040302) ( SE )
01/09/05	REG	ES FG2A	REFERENCE TO A NATIONAL CODE DEFINITIVE PROTECTION ( ES )
03/10/05	REG	LU CCP	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (91189, EXPIRES: 20190302) ( LU )
03/10/05	REG	NL AC1	REFERENCE TO A NATIONAL CODE APPLICATION FOR A SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE ( NL )
14/10/05	REG	FR CP	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY CERTIFICATE OF PROTECTION FILED ( FR )
01/11/05	REG	NL KC1	REFERENCE TO A NATIONAL CODE GRANT OF A SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (300203, 20170414, EXPIRES: 20190301) ( NL )
10/01/06	REG	SE SPCG +	REFERENCE TO A NATIONAL CODE GRANTED SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE (0590027-9) ( SE )
10/01/06	REG	SE SPCG +	REFERENCE TO A NATIONAL CODE GRANTED SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE ( SE )
01/03/06	REG	GB CTFG	REFERENCE TO A NATIONAL CODE CERTIFICATE GRANTED (SPC/GB05/036: 20060206, EXPIRES: 20190301) ( GB )
30/06/06	REG	CH SPCG	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE GRANTED (PRODUCT NAME: <b>ATAZANAVIR</b> ; REGISTRATION NUMBER/DATE: SWISSMEDIC 56288 06.05.2004) ( CH )
12/07/06	REG	IE SPCG	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY PROTECTION CERTIFICATE GRANTED (SPC023/2005, 20060612, EXPIRES: 20190301) ( IE )
27/04/07	REG	FR CY	REFERENCE TO A NATIONAL CODE SUPPLEMENTARY CERTIFICATE OF PROTECTION GRANTED (EEC REGULATION OF 18 JUNE 1992) (PRODUCT NAME: <b>ATAZANAVIR</b> ET SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES; REGISTRATION NO/DATE IN FRANCE: EU/1/03/267/001 DU 20040302; REGISTRATION NO/DATE AT EEC: EU/1/03/237/001 DU 20040302) ( FR )

## TÊN LÂM SÀNG

Các tên lâm sàng được sử dụng nhiều hơn các tên hóa học từ quan điểm của người tra cứu. Chúng có tính phân biệt và quan trọng là chúng giống như ngôn ngữ bất kỳ. Các tên này là nguồn rất tốt để biên soạn tập hợp các sáng chế mà có thể được gọi là “tập hợp lâm sàng” bởi vì chúng liên quan đến thuốc sau khi đã được thử nghiệm lâm sàng.

Hình 3: Trình tự thời gian của việc đặt tên thuốc



## TÊN CỦA NHÀ SẢN XUẤT

Các tác giả sáng chế của Atazanavir là các nhà hóa học của Novartis (sau đó là Ciba-Geigy). Novartis gọi các hợp chất được thử nghiệm là CGP-73547, CGP-75355 và CGP-75136. Novartis ký hợp đồng với Bristol-Myers Squibb để tiếp tục phát triển, sản xuất, và thử nghiệm lâm sàng. Bristol-Myers Squibb gọi hợp chất được thử nghiệm là BMS-232632, và tên này được sử dụng rất phổ biến trong các công bố sau này.

## TÊN CHUNG

Tên Atazanavir là tên chung không độc quyền mà sẽ đi cùng với thuốc bất kể công ty nào sản xuất hoặc bán các hợp chất tương đương sinh học với nó trong tương lai. Atazanavir tuân theo thủ tục đặt tên (USAN - United States Adopted Name) mà được chọn đối với các đơn đăng ký thuốc có cùng phân loại (chất ức chế Proteaza HIV). Thông thường, một nhà sản xuất Hoa Kỳ sẽ nộp một đơn cho tên đã được phê duyệt của nó khi US FDA đã phê duyệt đơn thuốc mới nghiên cứu (IND) và bắt đầu được thử nghiệm lâm sàng. Có sự tương tác giữa Hội đồng USAN (USAN Council) and Chương trình tên không độc quyền quốc tế của Tổ chức Y tế thế giới (the International Nonproprietary Name (INN) Program of World Health Organization (WHO)) để điều phối các tên này trên toàn cầu.

## TÊN THƯƠNG MẠI

Cuối cùng, khi thuốc đã được thử nghiệm và được phê duyệt, nó được biết đến với tên độc quyền (tên thương mại) đã được đăng ký bảo hộ nhãn hiệu bởi công ty sở hữu/bán nó. Trong thời gian hợp chất được bảo hộ sáng chế, chỉ có công ty ban đầu phát hiện ra nó có

<sup>5</sup> Một nhóm được đồng tài trợ bởi Hiệp hội Y học Hoa Kỳ (American Medical Association), Hiệp định Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeial Convention (USP)), và Hiệp hội Dược học Hoa Kỳ (American Pharmacists Association) <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/united-states-adopted-names-council.page>

tên thương mại, nhưng sau khi bằng sáng chế hết hiệu lực, các công ty khác có thể sản xuất thuốc và có tên thương mại khác. Atazanavir vẫn được bảo hộ sáng chế, và được biết là Reyataz®

### PHẦN 3: CHUẨN BỊ TẬP HỢP LÂM SÀNG

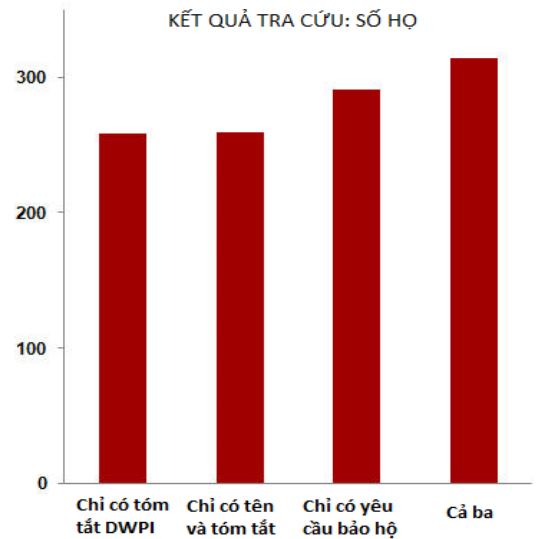
Tính độc đáo của các tên lâm sàng có nghĩa là chúng có thể được sử dụng trong tra cứu một cách rất cụ thể ngay cả khi không sử dụng mã phân loại sáng chế. Tên này cũng có ưu điểm là vượt qua nhiều rào chắn ngôn ngữ.

#### CHIẾN LƯỢC MỘT GIAI ĐOẠN

Chiến lược một giai đoạn thể hiện việc sử dụng ở đây các tên lâm sàng để tra cứu trong trường tên, tóm tắt và/hoặc yêu cầu bảo hộ mà đã có sẵn trong hệ thống toàn văn của hoặc cơ sở dữ liệu INPADOC, cũng như cơ sở dữ liệu tóm tắt nâng cao của Derwent (Derwent World Patents Index - DWPI). Để đảm bảo tính so sánh, các kết quả được báo cáo dưới dạng đếm số sáng chế đồng dạng DWPI. Bằng cách tra cứu một cách độc lập

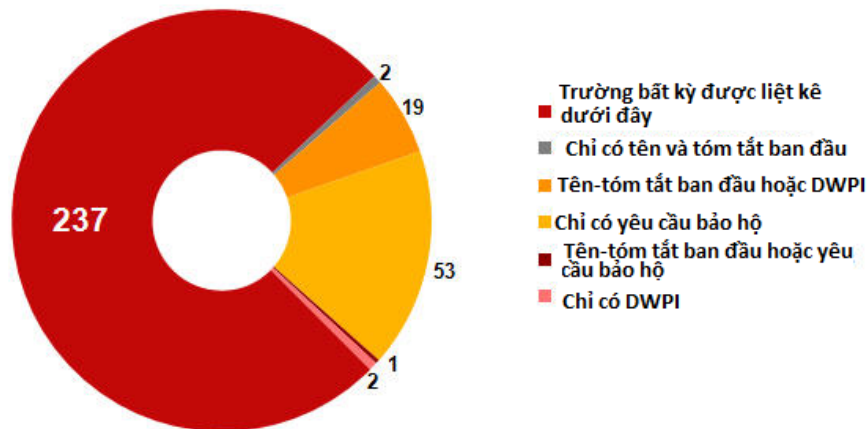
trong trường chứa chữ (text), có thể thấy rằng các trường này hữu ích đối với việc tra cứu tên lâm sàng, và đồ thị trên 4 thể hiện rằng tất cả là tương tự một cách hợp lý, nhưng tổ hợp mà kết hợp cả ba tra cứu này là hoàn thiện nhất. chi tiết về sự chồng lấn giữa các tập hợp được thể hiện trên Hình 5, và mức độ chồng lấn cao một cách không điển hình bởi vì các lượng cụ thể của các tên lâm sàng. Việc thực hành tra cứu theo chữ được thể hiện ở trang sau xác nhận mức độ thích hợp cao của các tài liệu tra cứu được theo phương pháp này.

Hình 4. Số lượng sáng chế (Họ sáng chế)



Hình 5: Truy xuất họ sáng chế bởi trường nguồn gốc

Truy xuất bởi trường tra cứu



<sup>6</sup> Nội dung được đọc cũng có trong dữ liệu chữ tiếng Anh có sẵn từ các tài liệu của châu Á trên nền hệ thống Thomson Innovation.

- Tổng quan thu được của nội dung về tập hợp lâm sàng ban đầu (một giai đoạn) được cung cấp bởi bản đồ này, bao trùm 314 patent đồng dạng mà được tra cứu bằng cách sử dụng các tên lâm sàng để tra cứu trong tên, tóm tắt, yêu cầu bảo hộ, và tóm tắt nâng cao của DWPI. Tất cả các tài liệu này chứa một hoặc nhiều tên Atazanavir, Reyataz hoặc tên thử nghiệm BMS or CGP testing names trong tên, tóm tắt, yêu cầu bảo hộ (tức là, trường mà chỉ báo thuật ngữ trọng tâm đối với sáng chế).
- Thuật toán bản đồ ThemeScape® vận hành trên tóm tắt DWPI tóm tắt nâng cao (tất cả bằng tiếng Anh) để tìm mối tương quan trên cơ sở thuật ngữ chia sẻ, và chòm tài liệu theo thuật ngữ-mối liên hệ. Mỗi chấm trên bản đồ thể hiện một sáng chế đồng dạng, mỗi chấm này chỉ được thể hiện một lần. Mật độ được chuyển tải bằng chiều cao giả. Các đỉnh là tùy ý, nhưng khoảng cách thể hiện mối liên hệ hoặc không có nó.
- Bản đồ của tập hợp một giai đoạn thể hiện rằng có nhiều tài liệu liên quan đến phương pháp và quá trình tổng hợp (đỉnh phủ màu trắng tuyết thể hiện mật độ cao) và có ba vùng chung khác bao vây a) cơ chế tác động và việc sử dụng các hỗn hợp để tấn công nhiều hơn một đích, b) các thuộc tính của thuốc của bệnh nhân và việc quản lý liều, đặc biệt là đối với khả năng dung nạp cytochrome P-450 monooxygenaza, và c) kiểm soát tác dụng phụ ở các hệ thống cơ quan khác nhau, và sử dụng thuốc trong các bối cảnh lâm sàng khác nhau.

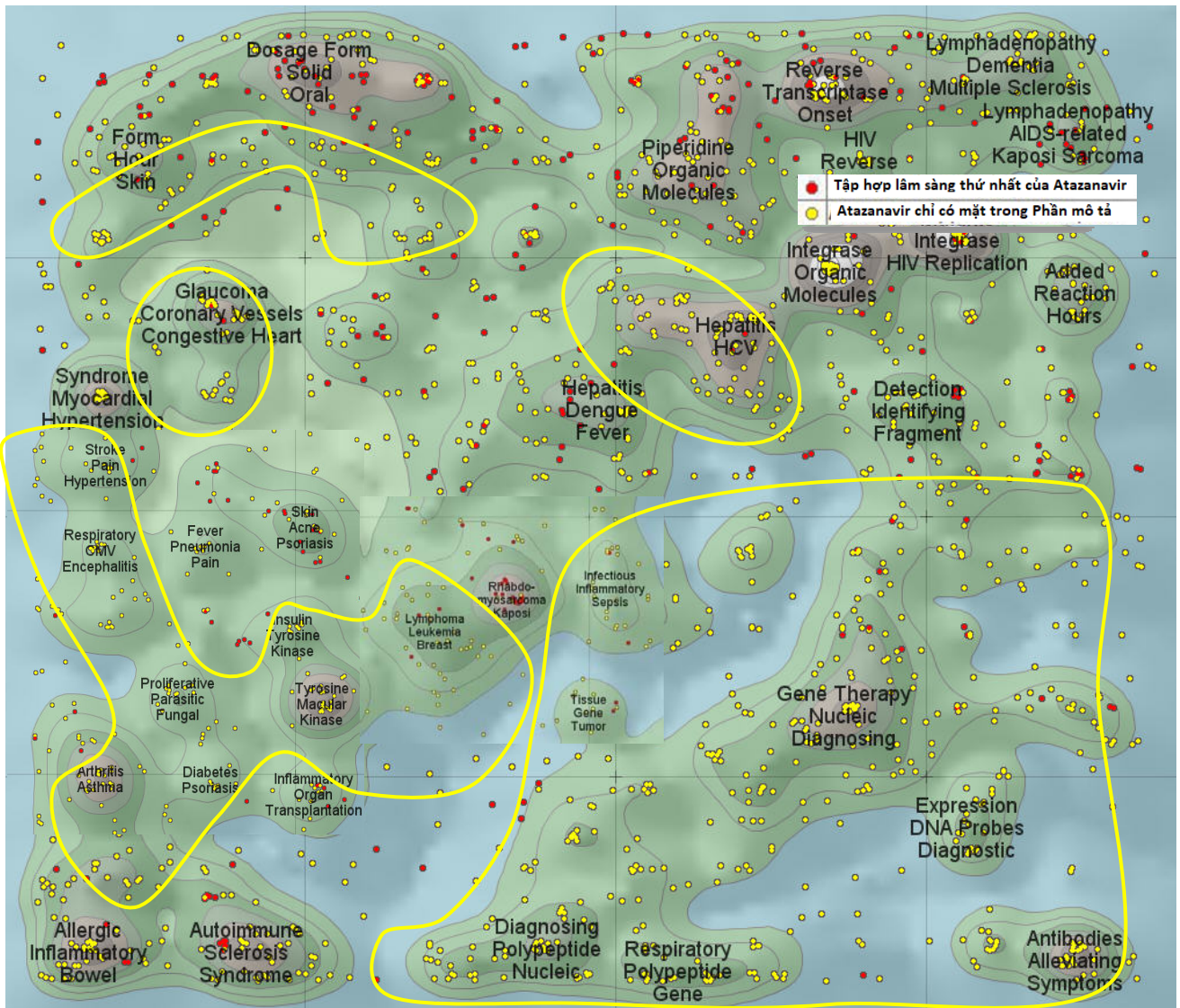
Hình 6. Tập hợp lâm sàng một giai đoạn



## TRA CỨU LÂM SÀNG HAI GIAI ĐOẠN

Để toàn diện hơn, cần tra cứu cả các tên lâm sàng trong phần mô tả (bản mô tả) của tài liệu, qua đó mở ra khả năng bổ sung “nhiều” đáng kể cho tập hợp. Khác với kết quả đích mà thu được từ việc tra cứu tên, bản tóm tắt, yêu cầu bảo hộ hoặc tóm tắt mở rộng, việc tra cứu trường phần mô tả với tên lâm sàng sẽ thu được số lượng sáng chế đồng dạng nhiều gấp 6-7 lần (hoặc Inpadoc hoặc DWPI), nhưng việc truy xuất này có khả năng bao gồm phần lớn các tài liệu vượt ngoài phạm vi mong muốn. Để nhận ra chất lượng của tập hợp, bản đồ ThemeScape dưới đây thể hiện các tài liệu Một-Giai đoạn và các tài liệu mới được bổ sung bằng cách tra cứu Hai-Giai đoạn được trộn lẫn vào nhau. Có một vùng rộng trong bản đồ nơi rất ít sáng chế của tập hợp Một-Giai đoạn có mặt (các vùng được viền màu vàng). Nếu chúng ta giả định tra cứu Một-Giai đoạn là chỉ báo có mức độ liên quan cao hơn, điều này có nghĩa là các vùng có ít tra cứu Một-Giai đoạn trên bản đồ là có vấn đề. Rõ ràng là các tài liệu được truy xuất bằng cách tra cứu phần mô tả cần được xem xét lại để loại bỏ các kết quả mà không thực sự hướng về sự phát triển của Atazanavir. Đó là trường hợp sử dụng mã phân loại hoặc phương pháp lọc khác trở nên quan trọng.

Hình 7. Tập hợp lâm sàng Hai-Giai đoạn – Bản đồ thể hiện việc cải thiện tập hợp là cần thiết



### Loại bỏ các vùng lạc đề

Hai vùng được loại bỏ càng hoàn toàn càng tốt ra khỏi tập hợp trên cơ sở phần mô tả. Một vùng là sự phát triển của các thiết bị nhằm phân phối thuốc. Các tài liệu này thường mô tả một danh sách các thuốc (bao gồm Atazanavir) mà thiết bị này dường như áp dụng được, nhưng các báo cáo này bị lạc đề đối với việc đánh giá sự phát triển thuốc và bị loại bỏ. Vùng bị loại trừ thứ hai là việc phân lập vật liệu gen nhằm mục đích hiểu cấu trúc phân tử của các đích thuốc và phát hiện các trình tự gen. Các sáng chế thừa này bị loại bỏ vì chúng không liên quan trực tiếp đến lộ trình phát triển thuốc Atazanavir, mặc dù Atazanavir có thể được liệt kê làm ví dụ trong các tài liệu này. Khoảng 400 bản ghi (20%) của tập hợp trên cơ sở phần mô tả có thể được loại bỏ theo cách này, và biểu đồ mới trên Hình 8 thể hiện rằng bây giờ hỗn hợp của tập hợp một-giai đoạn và trên cơ sở phần mô tả đã được làm sạch tạo ra một biểu đồ được cải thiện hơn nhiều, với các tài liệu của tập hợp một-giai đoạn trải đều toàn bộ.

Figure 8. Tập hợp lâm sàng giai đoạn 3 sau khi cải thiện





## TẬP HỢP LÂM SÀNG

Có một ví dụ rất hữu ích được tìm thấy bằng cách tra cứu phần mô tả đối với tên lâm sàng Atazanavir. Đó là hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế proteaza various HIV khác nhau (bao gồm Atazanavir) để duy trì liều hữu hiệu nhờ sử dụng lượng thuốc ít hơn. Như đã lưu ý là yếu tố nhấn mạnh, thuật ngữ Atazanavir xuất hiện trong phần mô tả nhưng không có mặt ở tóm tắt hoặc yêu cầu bảo hộ, và vì vậy nó chỉ được tìm thấy bằng cách tra cứu trong trường phần mô tả. Một tổ hợp rộng các tài liệu thu được theo cách này nhờ sử dụng chiến lược mã phân loại. Mã **C07D 213/**, bao vây các hợp chất dạng Atazanavir, là một cách để tách các tài liệu liên quan ra khỏi danh sách rộng dự thừa được tạo ra bằng cách tra cứu phần mô tả. Đối với nhiều mã phân loại, xem Chương 9.

Hình 9 Truy vấn nhờ sử dụng tên lâm sàng Atazanavir trong phần text của phần mô tả

**US20100280248A1 NOVEL COMPOUNDS THAT ARE USEFUL FOR IMPROVING PHARMACOKINETICS**

**DWPI Title**  
New substituted piperazine compound useful for treating human immuno deficiency virus infection or acquired immune deficiency syndrome in humans

**English Title**  
NOVEL COMPOUNDS THAT ARE USEFUL FOR IMPROVING PHARMACOKINETICS

**Assignee/Applicant**  
Standardized: **ABBOTT LAB**  
Original: ABBOTT LABORATORIES

**DWPI Assignee/Applicant**  
ABBOTT LAB (ABBO)

**Inventor**  
Kempf Dale J.

**Publication Date (Kind Code)**  
2010-11-04 (A1)

**Abstract**

**DWPI Abstract ?**  
(US20100280248A1)  
**Novelty**  
Substituted piperazine compound (I) is new.

**Activity**  
Anti-HIV.

**Mechanism**  
Cytochrome P450 monooxygenase inhibitor. The efficacy of compound (I) was evaluated for cytochrome P450 monooxygenase inhibitory activity using terfenadine as the probe substrate Yun, et al., Drug Metabolism and Disposition, Vol. 21 403-407 (1993) in human liver. The compound (I) showed IC 50 value of 0.05-3 µ M.

**Use**  
For inhibition, treatment or prophylaxis of an HIV infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in humans.

**Advantage**  
The substituted piperazine compound improves the pharmacokinetics of cytochrome P450 monooxygenase inhibitor.

**Technology Focus**  
ORGANIC CHEMISTRY - Preparation (disclosed): Preparation of compound (I) involves treating triamines of formula (ia) with alcohols of formula HO-R 1 (ia) in presence of 1, 1'-carbonyldimidazole and base such as triethylamine. R 7alkenyl alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkyl, alkylalkoxyalkyl, alkynyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkoxyalkyl, arylthioalkyl, cyanoalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, di(alkoxyalkoxy)alkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkylthioalkoxyalkyl or heterocycloalkylthioalkyl. Preferred Compound: The compound (I) is selected from compound of formula (II).

**Description**  
Examples of drugs which are metabolized by cytochrome P450 monooxygenase and which benefit from coadministration with compounds of formula (I) (II) or (III), include the immunosuppressants cyclosporine, FK-506, FK-565, and rapamycin, the chemotherapeutic agents (e.g. taxol and taxotere), the antibiotic clarithromycin, the HIV protease inhibitors such as lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 and GW640385X, SC-52151, BMS 186,318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227, and the like, and other therapeutic agents such as capravirine, calanolide, sildenafil, vardenafil and tadalafil.

**Highlighting**  
 By Term  By Field

**DWPI Abstract (2)**  
HIV

**IPC (3)**  
C07D 213

**ECLA (1)**  
C07D 213

**Background/Summary (10)**  
Atazanavir  
protease  
HIV

HIV  
C07D 213  
Atazanavir  
protease

## PHẦN 4: CHUẨN BỊ TẬP HỢP HÓA HỌC

### TIẾP CẬN ĐA PHƯƠNG DIỆN

Một số tiếp cận là hữu ích để chuẩn bị một tập hợp các sáng chế tiền lâm sàng bao vây cùng các hợp chất tương tự, mặc dù tên Atazanavir chưa có sẵn. Các tiếp cận này được ứng dụng ngay cả khi tiếp cận nội dung tăng cường như Derwent World Patent Index chưa có sẵn, và tất cả đã được sử dụng trong báo cáo này.

Danh sách các tiếp cận tra cứu:

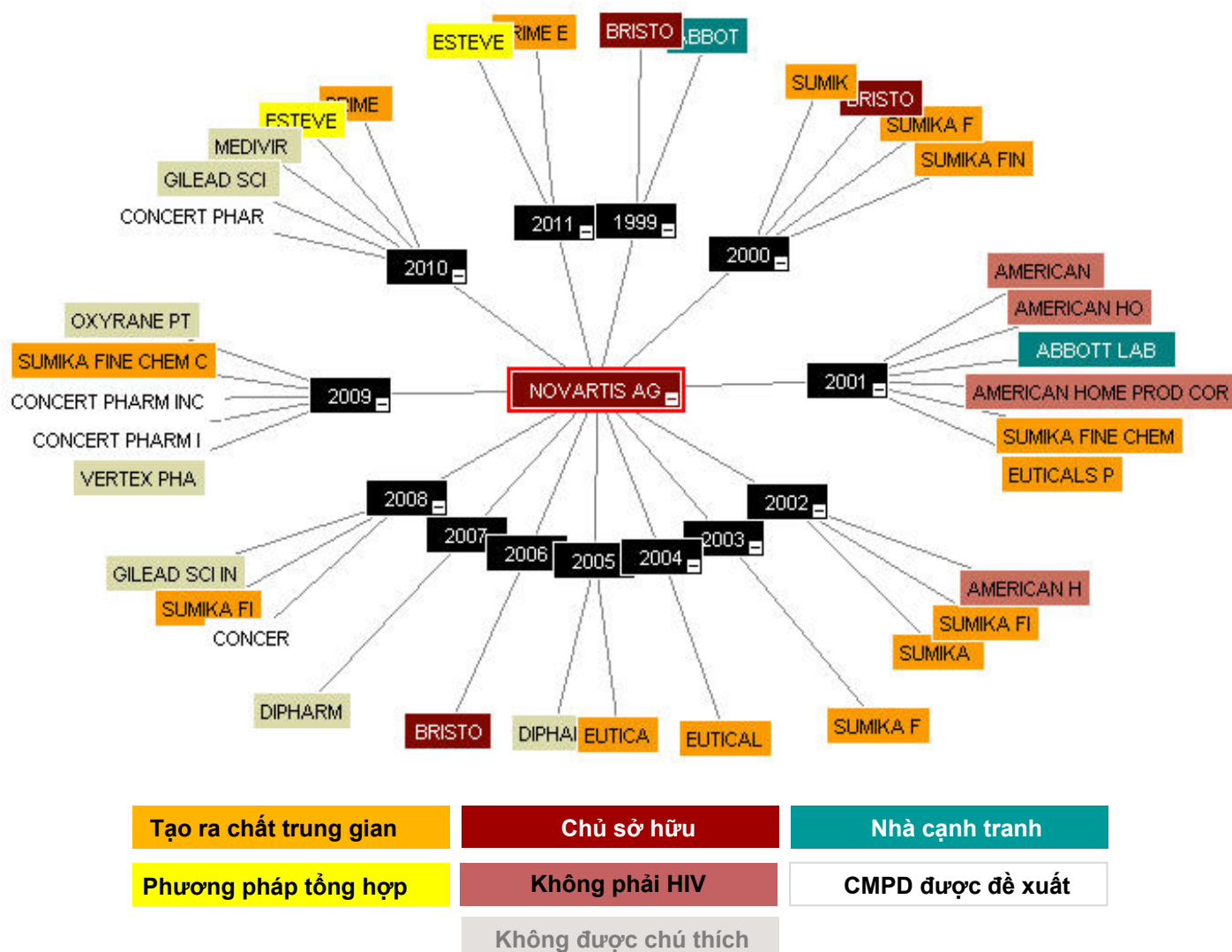
1. Xác định các hợp chất sáng lập bằng cách sử dụng đăng ký nộp SPC được tìm thấy trong trường tình trạng pháp lý. Trong các tài liệu sau đó, trường này cũng có khả năng chứa tên chung hoặc tên thương mại của thuốc.
2. Tra cứu theo từ khóa được chọn từ các phần độ dao của tên hóa chất ( $\pm$  mã phân loại).
3. Tra cứu theo mã CAS trong trường phần mô tả.
4. Tra cứu tên tác giả sáng lập cùng với công ty phát triển chúng để lựa chọn các tài liệu có nhiều khả năng liên quan từ các chủ công ty này.
5. Tra cứu theo từ khóa đích cùng với các tên công ty phát triển.
6. Tra cứu các tài liệu mà trích dẫn các sáng chế tạo bởi các công ty có liên quan đến sự phát triển.

Các kết quả từ các nghiên cứu như vậy chồng lên nhau, và cũng có thể chồng lên tập hợp lâm sàng. Sau khi khử lặp chéo, chúng thường phải được xem xét lại để xác định xem chúng có đúng chủ đề không. Mong đợi rằng danh sách này sẽ chứa ít tài liệu hơn so với số tài liệu có mặt trong tập hợp lâm sàng, bởi vì lượng sáng chế thường thấp hơn so với trước giai đoạn phát hiện chuyển sang phát triển lâm sàng. Tuy nhiên, các tài liệu này sẽ giúp điền đầy giai đoạn “khoảng hở” được đề cập trên đây, giai đoạn này ở giữa sáng chế đầu tiên về chất, và giai đoạn bắt đầu thử nghiệm lâm sàng. Các chi tiết của chiến lược tra cứu này được đề cập trong Phụ lục A.

## SÁNG CHẾ NỀN TẢNG VÀ TRÍCH DẪN TIẾP THEO CỦA NÓ

Sau khi tìm được sáng chế nền tảng, các trích dẫn của nó (được liệt kê trên Hình 11, cũng có thể được sử dụng để theo dấu vết đường đi đến phát triển tiếp theo hoặc các sáng chế mới. Bản đồ trích dẫn này được tạo ra bằng cách bắt đầu từ sáng chế nền tảng (ở chính giữa) và điền vào các Bảng sáng chế hoặc các đơn đăng kí sáng chế mà hướng trực tiếp đến sáng chế nền tảng. Các tài liệu trích dẫn được công bố sau này được sắp xếp theo năm công bố theo chiều kim đồng hồ quanh bản đồ. Tài liệu trích dẫn sớm nhất là vào năm 1999 từ nhà cộng tác với chủ sở hữu (Bristol – Myers Squibb) và nhà cạnh tranh (Abbott) tạo ra một thuốc khác ở cùng loại chất ức chế proteaza. Năm 2000, có tài liệu “tự” trích dẫn khác và ba tài liệu trích dẫn từ nhà cung cấp chất trung gian (Sumika/Sumitomo). Các tài liệu trích dẫn sau đó là từ các công ty hướng tới chất ứng chế proteaza làm các chất chỉ báo khác với AIDS, và tiếp sau nữa là một số công ty sáng chế ra phương pháp tổng hợp hoặc cố gắng tạo ra các biến thể trên chế phẩm ban đầu bằng cách thay thế đơteri cho hydro trong hợp chất. Chỉ có ba tài liệu “tự trích dẫn” từ Bristol – Myers Squibb, và có khả năng thể hiện công việc tiếp theo để cải tiến sáng chế, và tạo ra các phát hiện mới trên cơ sở đó.

Hình 10: Bản đồ trích dẫn của sáng chế nền tảng



**Hình 11: Danh sách các tài liệu trích dẫn sáng chế nền tảng**

Số công bố	Chủ đơn/người được chuyển nhượng	Loại công ty trích dẫn	Tên đã rút gọn - DWPI
US6087383A	Bristol Myers Squibb	Chủ sở hữu	New crystalline bisulfate salt of azapeptide HIV protease inhibitor, having high solubility and oral bioavailability
WO1999036404A1	Bristol Myers Squibb	Chủ sở hữu	New crystalline bisulfate salt of azapeptide HIV protease inhibitor, having high solubility and oral bioavailability
WO1997040029A1	Novartis	Chủ sở hữu	New heterocyclic aza:hexane derivatives are inhibitors of retroviral aspartate protease, useful for treating retroviral disease, e.g. AIDS
BG64774B1	Bristol Myers Squibb	Chủ sở hữu	Bisulfate salt of HIV protease inhibitor
US6251906B1	Abbott Laboratories	Đối thủ cạnh tranh	New retroviral protease inhibitors useful in the treatment of HIV infection show no adverse side effects, such as low platelet count, renal toxicity or bone marrow
WO1999059994A1	Abbott Laboratories	Đối thủ cạnh tranh	New urea or carbamate derivative for inhibiting proteases of retrovirus and human immunodeficiency virus
EP1274684B1	Prime European Therapeutics	Trung gian	Preparation of arylpyridine compounds by reacting an arylmagnesium halide and a halopyridine in the presence of a zinc salt and palladium, useful as
US6765097B1	Prime European Therapeutics	Trung gian	Preparation of arylpyridine compounds by reacting an arylmagnesium halide and a halopyridine in the presence of a zinc salt and palladium, useful as
EP2272831A1	Prime European Therapeutics	Trung gian	Preparing 4-(2-pyridyl)benzaldehyde comprises reacting arylmagnesium halide and halopyridine compound with zinc salt and palladium complex with bidentate
WO2010149356A1	Prime European Therapeutics	Trung gian	Preparing 4-(2-pyridyl)benzaldehyde comprises reacting arylmagnesium halide and halopyridine compound with zinc salt and palladium complex with bidentate
EP979820B1	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of pyridine-phenylmethylidene-hydrazine derivative useful as intermediate for anti-HIV drug
EP979820A1	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of pyridine-phenylmethylidene-hydrazine derivative useful as intermediate for anti-HIV drug
US6376678B1	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of hydrazine derivatives used as intermediate for anti-HIV drug comprises catalytically reducing hydrazone derivative and deactivating catalyst
US6365745B1	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Production of hydrazine starting materials for pharmaceutical product e.g. anti-AIDS agent, comprising reduction of hydrazone with base and metal
US6268503B1	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of pyridine-phenylmethylidene-hydrazine derivative useful as intermediate for anti-HIV drug
US6147218A	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of pyridine-phenylmethylidene-hydrazine derivative useful as intermediate for anti-HIV drug
US6096894A	Sumika Fine Chemicals	Trung gian	Preparation of 2-(p-alkylphenyl)pyridine comprises adding manganese dioxide and trimethylchlorosilane or manganese chloride to solvent and reacting p-
JP04222671B2	Sumitomo Chem	Trung gian	Preparation of hydrazine derivatives used as intermediate for anti-HIV drug comprises catalytically reducing hydrazone derivative and deactivating catalyst
JP04028945B2	Sumitomo Chem	Trung gian	Preparation of pyridine-phenylmethylidene-hydrazine derivative useful as intermediate for anti-HIV drug
WO2001027083A1	Norpharma	Trung gian	Preparation of arylpyridine compounds by reacting an arylmagnesium halide and a halopyridine in the presence of a zinc salt and palladium, useful as
WO2010146119A1	Esteve Química	Phương pháp tổng hợp	Preparing atazanavir, useful to treat viral infection, comprises condensing 3-amino-4-phenyl-1-(N-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-hydrazino)-butanol with 2-
EP2272830A1	Esteve Química	Phương pháp tổng hợp	Preparing atazanavir, useful to treat viral infection, comprises condensing 3-amino-4-phenyl-1-(N-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-hydrazino)-butanol with 2-
EP2003120B1	Concert Pharmaceuticals	Hợp chất được đề xuất	New azepeptide compound useful in the manufacture of medicament for the treatment of HIV infection and virus infection, and for determining the
EP2003120B9	Concert Pharmaceuticals	Hợp chất được đề xuất	New azepeptide compound useful in the manufacture of medicament for the treatment of HIV infection and virus infection, and for determining the
EP2003120A1	Concert Pharmaceuticals	Hợp chất được đề xuất	New azepeptide compound useful in the manufacture of medicament for the treatment of HIV infection and virus infection, and for determining the
EP2116532A1	Concert Pharmaceuticals	Hợp chất được đề xuất	New deuterated atazanavir useful for the treatment of diseases e.g. HIV infection
US6335350B1	American Home Products	Không phải HIV	New substituted acetamide-containing thiourea compounds useful in the treatment of diseases associated with herpes viruses
US6255349B1	American Home Products	Không phải HIV	New alpha-alkylbenzyl containing thiourea having phenylenediamine group useful as herpes virus inhibitor
US6207715B1	American Home Products	Không phải HIV	Alpha-methylbenzyl-containing thioureas, used to inhibit viral replication of e.g. cytomegalovirus, herpes simplex, varicella zoster, Epstein-Barr, herpes viruses-
US6197803B1	American Home Products	Không phải HIV	New aryl-thiourea derivatives are useful for inhibiting replication of and treating infections caused by herpes virus, especially cytomegalovirus, varicella zoster
EP1555260B1	Dipharma Francis	Không được ghi chú	Deprotection of new tetrazole compounds in the preparation of angiotensin II antagonists such as losartan, involves reaction of tetrazole compounds with
EP1555260A1	Dipharma Francis	Không được ghi chú	Deprotection of new tetrazole compounds in the preparation of angiotensin II antagonists such as losartan, involves reaction of tetrazole compounds with
US7723380B2	Gilead Sciences	Không được ghi chú	New hydrazine containing amide compound useful in the treatment of HIV infection and herpes simplex virus diseases
WO200801117A2	Gilead Sciences	Không được ghi chú	New hydrazine containing amide compound useful in the treatment of HIV infection and herpes simplex virus diseases
US7807677B2	Medivir	Không được ghi chú	New amide compounds are HIV protease inhibitors useful for the prophylaxis or treatment of HIV infection
WO2009130534A1	Oxyrane	Không được ghi chú	Making Atazanvir to treat HIV involves coupling (2R,3S)-1,2-epoxy-3-((N-(methoxycarbonyl)-L-tert-leucinyloxy)-4-phenylbutane and N-(N-
AU2003298868B2	Vertex Pharma	Không được ghi chú	Composition useful for the treatment of cancers, comprises an apoptosis inducing anti-cancer agent, inosine-5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor

## TẬP HỢP LÂM SÀNG

Đó là ví dụ về kết quả tìm được bằng cách tra cứu các chất hóa học khi tên lâm sàng không được đề cập. Tên Atazanavir không được đề cập vì ở thời điểm nộp đơn, tên này chưa được đăng kí. Điều này liên quan đến việc sản xuất chất trung gian azapeptit với định hướng thích hợp về mặt quang học của các cấu tử. Nó được tìm thấy bằng cách sử dụng tổ hợp của các từ khóa và mã hóa học (được trình bày chi tiết hơn ở phần 8).

Hình 12: Truy xuất theo từ khóa và mã hóa học mà không sử dụng tên Atazanavir.

**US5912352A Intermediates for the preparation of peptide analogues**

### Bibliography

**DWPI Title ?**  
Antiviral 2, 5-di:amino-4-hydroxy-aza-hexane hydrazine derivative preparation starting from aldehyde and carboxylic acid, followed by reductive steps and acyl migration, avoiding racemisation

**Assignee/Applicant ?**  
Standardized: **NOVARTIS FINANCE CORP**   
Original: Novartis Finance Corporation

**Inventor ?**  
Fassler Alexander ; Bold Guido ; Capraro Hans Georg ; Steiner Heinz

**Publication Date (Kind Code) ?**  
1999-06-15 (A)

### Abstract

**DWPI Abstract ?**  
[\(WO1997046514A1\)](#)

**Novelty**  
Preparation of 2, 5-(diamino)-4-hydroxy-azahexane hydrazine derivatives of formula (I) comprises: (i) reacting an aldehyde of formula R<sup>1</sup>HN-HC(R<sup>2</sup>)COH (VII) with a compound of formula R<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>-CO<sub>2</sub>H (VIII) in the presence of a cyanide salt to give nitrile of formula (O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>-R<sup>3</sup>(-C≡N) (IV); (ii) subjecting (IV) to selective catalytic hydrogenation to give a hydrazine derivative of formula H<sub>2</sub>N-NHR<sup>4</sup> (VI) to give a hydrazone of formula (III) with a complex hydride or hydrogen in the presence of a catalyst and achieving a compound of formula (II); and (iv) reducing (II). R<sup>1</sup> = H or amino-protecting group; R<sup>2</sup> = H, aryl, heterocyclyl or alkyl or cycloalkyl (both optional); R<sup>3</sup> = H, aryl, heterocyclyl or alkyl or cycloalkyl (both optional); R<sup>4</sup> = H or amino-protecting group; m = 1-7; and R<sup>5</sup> = amino-protecting group.

**Use**  
USE(I) are antiviral agents or intermediates for antiviral peptide analogues that are used for the treatment of retroviral disease such as AIDS. No dosage given.

**Advantage**  
Individual stereoisomers of (I) are obtained in pure form and on a large scale, avoiding the use of chiral reagents.

**Highlighting**  
 By Term  By Field

- DWPI Abstract (1)**  
retroviral
- IPC (8)**  
C07D  
213
- ECLA (7)**  
C07D  
213  
M07D  
213  
42F
- Description (26)**  
protease  
HIV
- Background/Summary (1)**  
retroviral
- Citing Patents (1)**  
protease
- Cited Patents (3)**  
retroviral  
protease

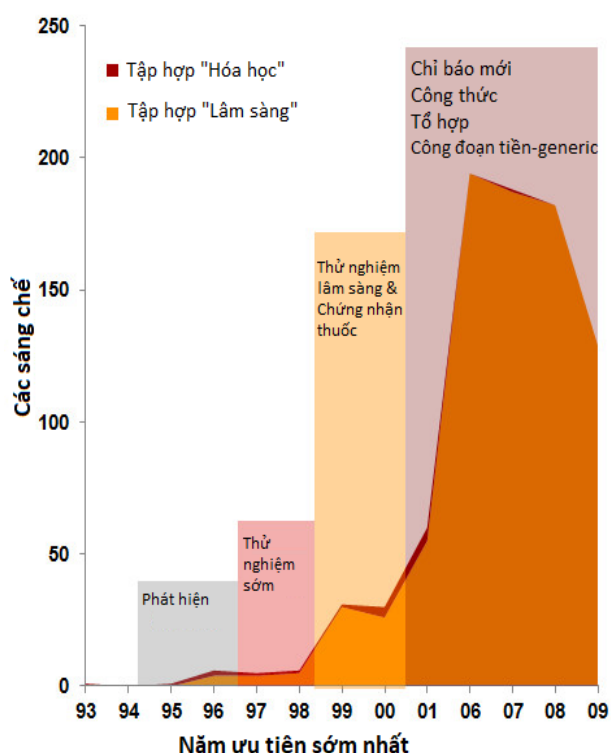
◀	retroviral	▶
◀	C07D 213	▶
◀	M07D 213	▶
◀	42F	▶
◀	protease	▶
◀	HIV	▶

## TỔNG KẾT VỀ TẬP HỢP

Như kì vọng, tập hợp tiền lâm sàng là tương đối nhỏ so với tập hợp lâm sàng (Hình 13). Sự đóng góp tương đối của nó là cao nhất so với giai đoạn phát hiện sớm, và giai đoạn sau đó. Các giai đoạn phát triển thuốc điển hình được lưu ý ở biểu đồ bên phải. Atazanavir được phê duyệt bởi US FDA để điều trị HIV vào năm 2003. Lưu ý rằng sau năm 2008, dữ liệu này chưa đầy đủ vì độ trễ của công bố.

**Hình 13: Đường thời gian của sáng chế đối với các giai đoạn phát triển**

Năm ưu tiên sớm nhất	Tập hợp "Hóa học"	Tập hợp "Lâm sàng"	Các họ sáng chế
93	1		1
94			
95	1		1
96	2	4	6
97	1	4	5
98	1	5	6
99	1	30	31
00	4	26	30
01	5	55	60
06		194	194
07	1	187	188
08		182	182
09		129	129
All	19	1361	1380

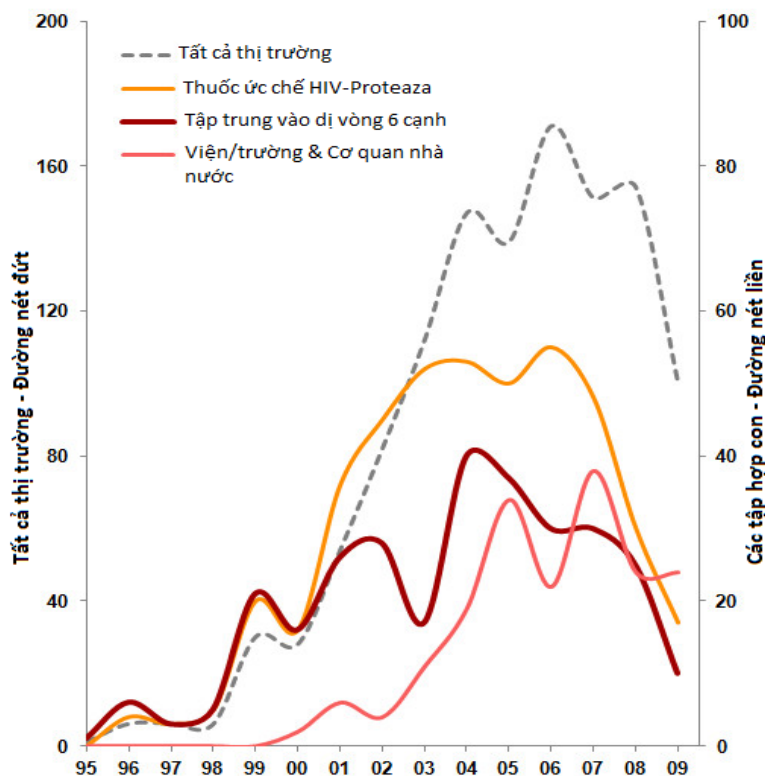


## PHẦN 5: TỔNG QUAN VỀ TẬP HỢP

Tập hợp chứa các sáng chế mà rất cụ thể đối với Atazanavir và bao vây các hợp chất, các quy trình và các phương pháp sử dụng liên quan trực tiếp đến thuốc, nhưng cũng bao gồm các sáng chế theo ngữ cảnh mà cho phép đưa ra kết luận về việc sử dụng thuốc trong điều trị HIV. Ví dụ, việc điều trị bằng thuốc có thể liên quan đến các thuốc ức chế proteaza-HIV như Atazanavir cùng với các điều trị kháng HIV khác. Bởi vì các vấn đề kháng thuốc trong điều trị nhiễm HIV hoặc AIDS, đó là thực hành tiêu chuẩn để sử dụng thuốc đồng hành hoặc kết hợp, và điều này phản ánh tập hợp. Cũng rõ ràng rằng các thuốc ức chế proteaza có thể có những sử dụng khác với điều trị HIV, và dịch chuyển tới các lĩnh vực trị liệu khác mà cũng được bao vây trong tập hợp.

Nhờ sử dụng loại tập hợp này, hoạt tính của Atazanavir có thể được kiểm tra xem là hẹp hay rộng hơn tùy thuộc vào độ sâu tìm kiếm. Trong phân tích dưới đây, các ví dụ về cả hai tiếp cận sẽ được đưa ra, và hình 13 là một trường hợp trọng điểm. Đồ thị trên hình 14 thể hiện năm ưu tiên sớm nhất (sát với ngày sáng chế) đối với một vài tập hợp con khác nhau của các tài liệu từ tập hợp này. Tập hợp “toàn bộ thị trường” bao vây phần lớn các sáng chế trong tập hợp ngoại trừ các sáng chế của các trường đại học hoặc các viện thuộc Chính phủ, hoặc các nhà sáng chế cá nhân. Đó là một quan điểm rộng. Ba dòng thời gian khác (trục thứ hai) bao vây các tập hợp con nhỏ hơn, tức là các sáng chế bao vây cụ thể các thuốc ức chế proteaza-HIV (phân loại thuốc của Atazanavir), các sáng chế bao vây các thuốc ức chế HIV proteaza mà chứa cấu trúc vòng dị vòng sáu cạnh (như Atazanavir), và các sáng chế đóng góp vào lĩnh vực này của các trường đại học và các tác giả thuộc Chính phủ. Các tài liệu sớm hơn trong tập hợp này đến từ bộ phận thương mại, với các trường đại học và cơ quan Chính phủ hầu hết liên quan sau đó.

Hình 14: Dòng thời gian đối với tập hợp, bao gồm các tập hợp con hẹp hơn.



## NƯỚC ƯU TIÊN SỚM NHẤT

Xác định nước ưu tiên (nước nộp đơn đầu tiên) là cách dễ dàng nhất để có được ý tưởng mà sáng chế được thực hiện, và thường tương ứng với vị trí công ty. Các công ty toàn cầu có thể nộp ở nhiều nước nếu họ có các cơ sở nghiên cứu và phát triển ở mỗi nơi. Hầu hết các sáng chế trong tập hợp này được nộp đầu tiên ở US, và 70% trong số chúng cũng được nộp ở văn phòng PCT (hoặc có quyền ưu tiên ở văn phòng PCT). Điều này một phần là do các hãng công nghiệp dược thường ưa thích nộp đơn PCT. Bằng cách xét nghiệm số đơn của đơn PCT, nước nộp đơn đầu tiên có thể được xác định, và Hình 15 cũng thể hiện nước đầu tiên (cơ quan nhận đơn) đối với các đơn PCT.

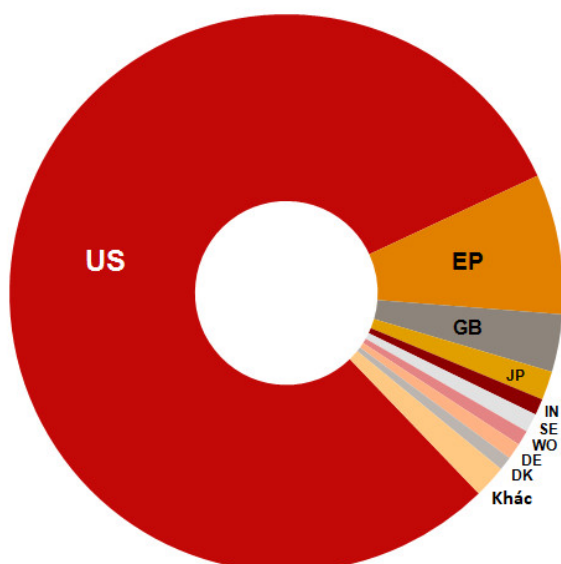
Các nhận xét bao gồm: a) mức độ tham gia của các công ty Nhật Bản tương đối thấp trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đo theo nước ưu tiên hoặc nước nộp đơn PCT, và b) Ấn Độ tham gia ở mức đáng kể nhưng không nhiều. Số sáng chế đồng dạng đã được cấp cho một hoặc nhiều cơ quan có thẩm quyền cũng được thể hiện, và 29% đối với US và 35% đối với EPO. Việc cấp Bằng độc quyền sáng chế chứng tỏ tính mới, nhưng thống kê tỷ lệ cấp bị ảnh hưởng bởi tuổi của sáng chế, vì các sáng chế trẻ thường không được cấp trong khoảng thời gian ngắn hơn khoảng thời gian xử lý thông thường.

Hình 15: Thông tin về nước ưu tiên.

Mã nước ưu tiên sớm nhất	Tên nước hoặc tổ chức có thẩm quyền	Sáng chế không được cấp bằng	Sáng chế được cấp $\geq 1$ bằng	Số bản ghi	% được cấp
US	Hoa Kỳ	785	320	1105	29%
EP	Cơ quan Châu Âu	73	39	112	35%
GB	Anh	32	14	46	30%
JP	Nhật Bản	14	9	23	39%
SE	Thụy Điển	7	8	13	62%
DE	Đức	12	1	15	7%
IN	Ấn Độ	11	2	12	17%
WO	PCT	9	3	13	23%
DK	Đan Mạch	10	1	11	9%
Khác	13 nước	20	10	30	33%
<b>Toàn bộ</b>		<b>973</b>	<b>407</b>	<b>1380</b>	<b>29%</b>

Mã nước nộp đơn PCT	Cơ quan nhận đơn PCT	Số lượng
US	Hoa Kỳ	636
EP	Cơ quan Sáng chế Châu Âu	159
IB	Văn phòng Quốc tế	46
CA	Canada	39
GB	Anh	27
JP	Nhật Bản	20
SE	Thụy Điển	14
IN	Ấn Độ	11
DK	Đan Mạch	8
NL	Hà Lan	5
IL	Israel	4
DE	Đức	3
FR	Pháp	3
BE	Bỉ	2
BR	Brazil	2
AU	Úc	2
CN	Trung Quốc	2
IT	Ý	2
ES	Tây Ban Nha	2
CZ	Cộng hòa Séc	1
SG	Singapo	1
<b>Tổng số</b>		<b>989</b>

Nước ưu tiên sớm nhất - "Vị trí của sáng chế"





## NƯỚC NỘ ĐƠN ĐỒNG DẠNG

Xem xét các đơn sáng chế theo cách khác, để thấy rằng các công ty nộp đơn yêu cầu bảo hộ không chỉ trong khu vực (nước ưu tiên), mà còn ở các khu vực mà họ mong muốn có sự bảo vệ đối với sản phẩm của mình, hoặc để sản xuất sản phẩm của họ. Cỡ trung bình của các họ patent đồng dạng DWPI trong tập hợp này là 5 thành viên (thực hiện nộp đơn ở 5 nước). Hình 16 thể hiện tổng số các sáng chế được nộp ở các nước hoặc các cơ quan có thẩm quyền khác nhau, và các nước có số cao hơn được giả định xem như các thị trường tiềm năng cho các nhà phát triển, và cũng được xem như các vị trí tiềm năng để sản xuất. Việc nộp đơn khu vực trong cơ quan Sáng chế Châu Âu có thể bảo hộ sáng chế ở nhiều nước Châu Âu không được liệt kê ở đây. Việc bảo hộ ở các nước Châu Á-Thái Bình Dương là mạnh, như được bảo hộ ở Bắc và Nam Mỹ.

**F**Hình 16: Các nước được xem như thị trường

Các khu vực trên thế giới	Mã nước của họ sáng chế đồng dạng	Nước	Đơn quốc gia hoặc khu vực
APAC	JP	Nhật Bản	554
APAC	AU	Úc	548
APAC	CN	Trung Quốc	376
APAC	IN	Ấn Độ	289
APAC	KR	Hàn Quốc	253
APAC	TW	Đài Loan	207
APAC	NZ	Niu Di Lân	82
APAC	PH	Philippin	36
APAC	VN	Việt Nam	21
APAC	SG	Singapo	14
APAC	MY	Myanma	2
EMEA	EP	Cơ quan Sáng chế châu Âu	763
EMEA	ZA	Nam Phi	170
EMEA	DE	Đức	122
EMEA	NO	Na Uy	118
EMEA	RU	Nga	70
EMEA	ES	Tây Ban Nha	61
EMEA	IL	Israel	24
EMEA	HU	Hungary	22
EMEA	CZ	Cộng hòa Séc	17
EMEA	SK	Slovakia	11
EMEA	NL	Hà Lan	4
EMEA	GB	Anh	3
EMEA	PL	Ba Lan	1
NA	US	Hoa Kỳ	1114
NA	CA	Canada	356
NA	MX	Mexico	300
SA	BR	Brazil	145
Phi quốc gia	WO	PCT*	1184

**Đơn được nộp theo Hiệp ước Hợp tác Sáng chế (PCT) có thể được xử lý tiếp theo ở nhiều nước**

## PHẦN 6: THẨM ĐỊNH CÁC KHÍA CẠNH CỦA VIỆC PHÁT TRIỂN THUỐC

Có các khía cạnh sáng chế khác nhau trong việc phát triển thuốc, bao gồm thành phần hóa học, nhận dạng đích sinh học, sử dụng trị liệu kết hợp, phát triển công thức thuốc, và phát hiện các chỉ định lâm sàng (bệnh hoặc tình huống cần điều trị) mà có liên quan đến hoạt động của các công ty trong lĩnh vực này. Để nghiên cứu điều này, thao tác xử lý ngôn ngữ tự nhiên 7 được thực hiện và các loại được tạo ra bao gồm các loại được liệt kê trên Hình 17. Các tài liệu riêng lẻ có thể được đặt vào nhiều loại.

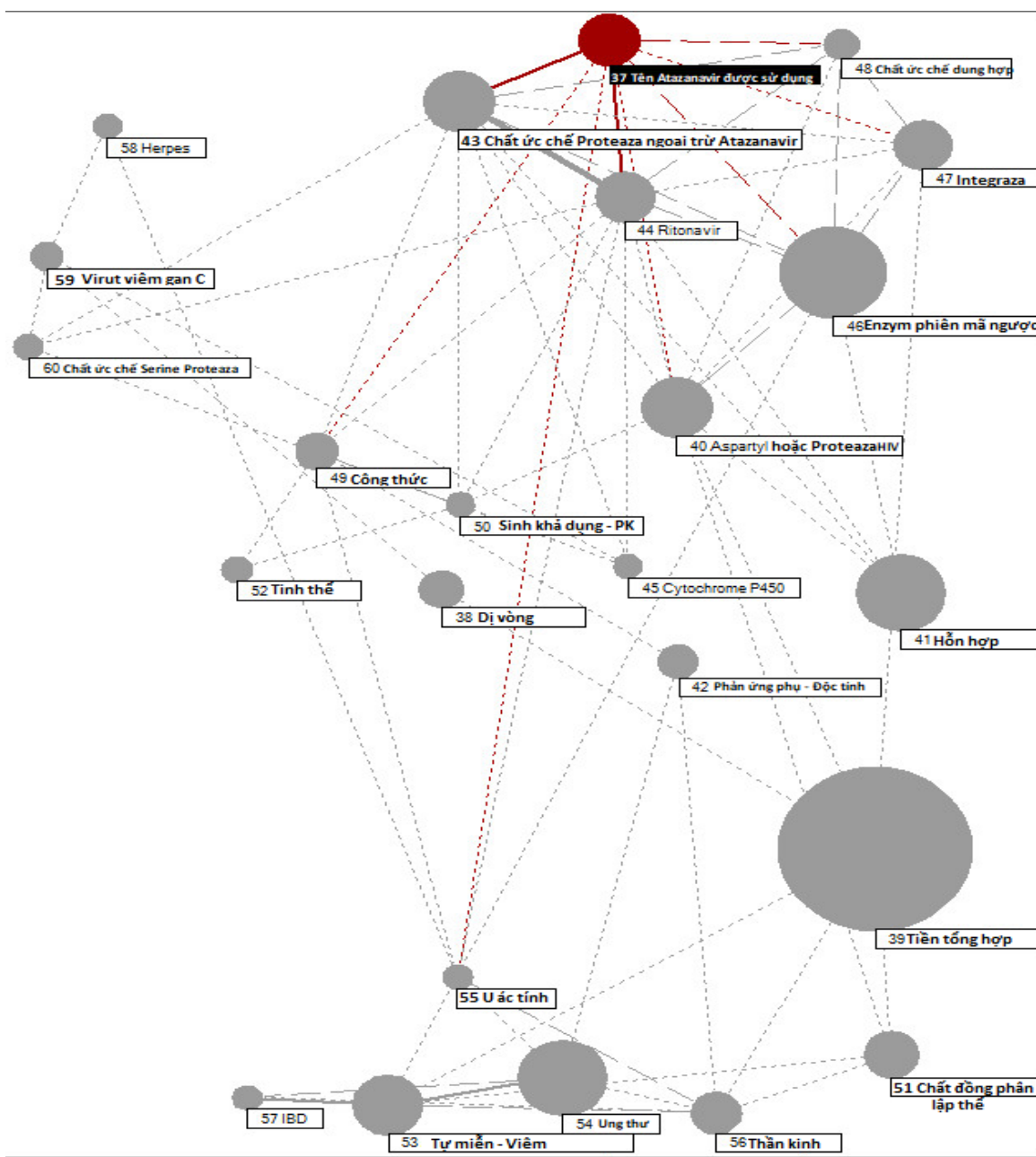
Hình 17: Các loại

		Loại	Số kết quả
Hóa học & Đích	}	Chất nền tảng	1
		Tập hợp kết hợp với C07D213/ Tên Azatanavir được sử dụng	134
		Dị vòng	279
		Tiền tổng hợp	199
		Aspartyl hoặc HIV Proteaza	851
Tổ hợp	}	Tổ hợp	316
		Phản ứng phụ- Độc tính	397
		Chất ức chế HIV Proteaza ngoại trừ Atazanavir	184
		Ritonavir	318
		Cytochrome P450	264
		Enzym phiên mã ngược	84
		Integraza	469
Công thức	}	Chất ức chế dung hợp	262
		Công thức	162
		Sinh khả dụng - PK	197
		Chất đồng phân lập thể	129
		Tính thể	248
Chỉ báo	}	Tự miễn - viêm	53
		Ung thư	310
		U ác tính (Kaposi)	394
		Thần kinh	114
		IBD (viêm ruột)	228
		Herpes	131
		Virus viêm gan C	106
		Chất ức chế Serine Proteaza	152
		50	

7 Thao tác này sử dụng ứng dụng Thomson Data Analyse ©. Nếu xử lý NLP không khả dụng, tiếp cận này có thể được mô phỏng bằng cách tra cứu sâu tập hợp này với các tra cứu cụ thể nhằm hướng tới các vùng đặc trưng, hoặc bởi phương pháp sử dụng nhân lực để phân loại thủ công.

Sự giao nhau giữa các loại được nhìn thấy trên bản đồ tương quan tuần tự 8 (Hình 18). Mỗi liên kết có nghĩa là các sáng chế là các loại được liên kết cùng tồn tại. Loại lớn hơn rất nhiều được xử lý bằng cách tổng hợp phía dưới bên phải, và mỗi liên kết lên trên từ giao điểm tổng hợp nối với các công thức, dược động học, phản ứng phụ, v.v., trong khi tập hợp của các liên kết ở phía dưới bên trái dẫn tới các chỉ định lâm sàng khác nhau trong đó chất ức chế proteaza là sử dụng được. Ở phía trên bên phải, các đích hóa sinh kháng virus khác nhau được tạo thành chùm, với các liên kết trong số chúng phản ánh các hỗn hợp thuốc mà trộn lẫn các thuốc nhằm các mục đích khác nhau. Ở xa hơn bên trái là một số giao điểm biệt lập mà nối đích ức chế proteaza serin với hai chỉ định mà nó có liên quan. Giao điểm in đậm (màu đỏ) là Atazanavir, có liên kết nổi bật (các đường màu đỏ) tới sáng chế liên quan đến Ritonavir và các thuốc ức chế proteaza khác, và phản ánh các hỗn hợp.

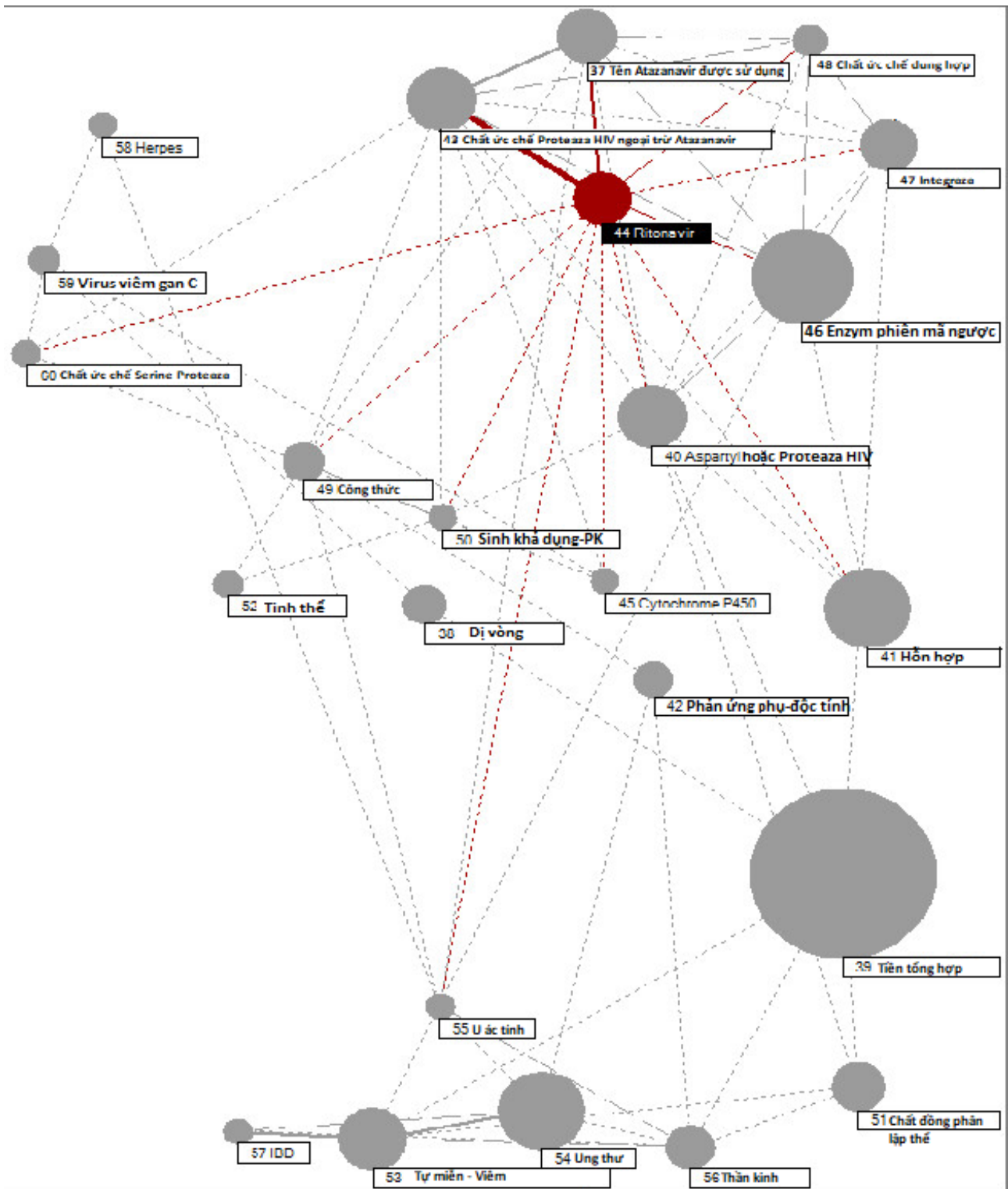
Hình 18: Mối tương quan giữa các loại sáng chế - Atazanavir được làm nổi bật



<sup>8</sup> Được thực hiện nhờ ứng dụng Thomson Data Analyzer

Theo quan điểm này đối với bản đồ tương quan tương tự (Hình 19) giao điểm Ritonavir được làm nổi bật (màu đỏ), và độ đậm của đường liên kết màu đỏ thể hiện rằng Ritonavir thường liên quan nhiều hơn đến các hỗn hợp có chất ức chế proteaza so với Atazanavir (như được thấy ở trang trước đây). Cũng có nhiều liên kết hơn, đặc biệt là tính sinh khả dụng và với sắc tố tế bào P450, cũng như giao điểm chất ức chế proteaza serin mà liên quan đến điều trị viêm gan C. Điều này được trình bày tiếp ở phần 8 về hỗn hợp.

**Hình 19: Mối tương quan giữa các loại sáng chế - Ritonavir được làm nổi bật.**

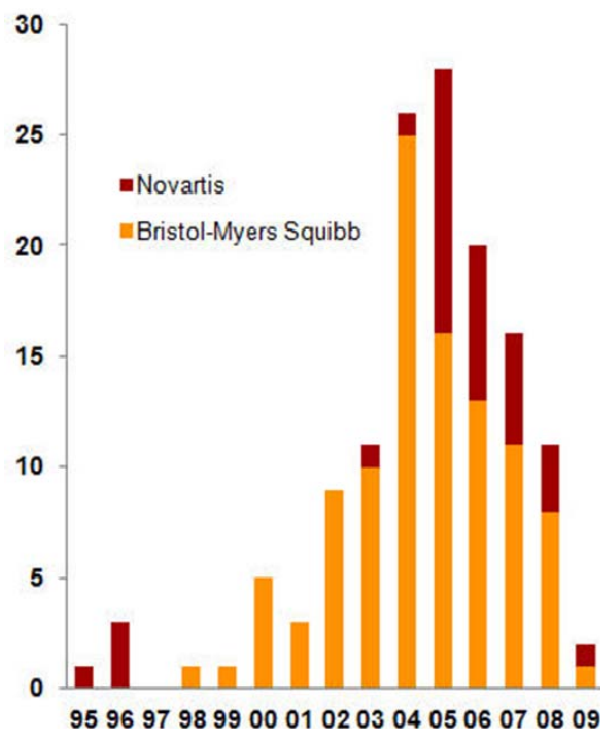


## DÒNG THỜI GIAN CỦA CHÍNH CÁC NHÀ PHÁT TRIỂN

Hình 20 Các sáng chế liên quan đến ATZ của Novartis và Bristol-Myers Squibb theo năm ưu tiên

Các sáng chế liên quan đến Atazanavir thuộc về Novartis và Bristol-Myers Squibb có dòng thời gian của sự phát triển mà bắt đầu từ năm 1995 với sáng chế hợp chất sáng lập, và bị ngắt quãng vào năm 2003 bởi sự phê duyệt thuốc đối với chỉ định cho HIV/AIDS.

Tóm tắt trên Hình 20 thể hiện sự phân chia công sức giữa Novartis và Bristol-Myers Squibb. Điểm cần nhớ là các loại có sự chồng nhau. Sáng chế nền tảng được phát triển bởi Novartis (sau đó là Ciba-Geigy), và trong khi Novartis thực hiện một lượng công việc đáng kể liên quan đến hóa học đối với hợp chất và tổng hợp nó, phần lớn nhất của công việc tổng hợp lại được thực hiện ở BMS trong khi chuẩn bị để tăng qui mô, tạo chế phẩm điều trị, và v.v.



Trong trường hợp hỗn hợp (Hình 21), Novartis đề cập rằng họ tổng quát hơn trong các sáng chế của mình, trong khi các sáng chế của BMS cụ thể hơn về loại thuốc có giá trị trong hỗn hợp. Đối với sự đa dạng hóa tới các chỉ định lâm sàng khác, Novartis có mặt dẫn đầu, nhưng cả hai công ty đều làm việc đối với chỉ định ung thư, kháng viêm và thần kinh, mà có thể hoặc không thể là chỉ định theo hướng tương lai.

Hình 21. Atazanavir cấp cho Novartis và Bristol-Myers Squibb

Loại	Novartis	Bristol-Myers Squibb	Tất cả
Tất cả các bản ghi - Số lượng	33	100	133
Chất nền tảng	1	0	1
Vấn đang xử lý	18	30	48
Aspartyl hoặc Proteaza HIV	3	51	54
Tiền tổng hợp	26	77	103
Công thức	1	17	18
Sinh khả dụng - PK	2	2	4
Cytochrome P450	0	1	1
Chất đồng phân lập thể	6	17	23
Tinh thể	0	11	11
Phản ứng phụ - Độc tính	0	15	15
Hỗn hợp	20	16	36
Chất ức chế Proteaza HIV ngoại trừ Atazanavir	0	14	14
Ritonavir	0	10	10
Enzym phiên mã ngược	0	33	33
Integraza	0	31	31
Chất ức chế dung hợp	0	19	19
Chỉ báo HIV-AIDS (mã)	22	2	24
Tự miễn - Viêm	18	14	32
Ung thư	16	13	29
Thần kinh	12	13	25
IBD	14	0	14
Virut viêm gan C	6	0	6

Ba phần trên Hình 22 dưới đây là sự phát triển danh mục của Novartis và BMS kết hợp đối với Atazanavir. Phần trên của bảng thể hiện rằng danh mục này bao gồm các sáng chế được cấp bằng và cả các đơn đăng xử lý mà đã được nộp từ 2002. Các sáng chế được tìm thấy bằng cách tra cứu hóa chất được nộp bắt đầu từ 1995, nhưng tập hợp hướng lâm sàng bắt đầu từ 1999, với chính tên Atazanavir xuất hiện năm 2001. Từ khi bắt đầu, năm 1995, việc sử dụng để điều trị HIV được yêu cầu bảo hộ, và Atazanavir dĩ nhiên không phải hợp chất đầu tiên thuộc loại thuốc này, với nhiều loại chất trước đó thuộc loại này, dẫn đầu là Saquinavir của Roche mà đã được FDA phê duyệt năm 1995, và bây giờ sáng chế đã hết hiệu lực.

Phần giữa của bảng tổng quan về các khía cạnh khác của sự phát triển thuốc được đề cập trong các sáng chế thuộc danh mục của Novartis-BMS. Nhờ sử dụng thuốc trong hỗn hợp có trong sáng chế nền tảng, từ đó có nhiều kinh nghiệm trong điều trị kết hợp đối với HIV từ năm 1995. Việc cấp bằng sáng chế cho các phương pháp tổng hợp tiếp tục tồn tại trong toàn bộ khung thời gian, và các sáng chế về chế phẩm được bắt đầu lưu ý từ năm 1998. Các hỗn hợp cụ thể bắt đầu xuất hiện năm 1988, và các hỗn hợp nhằm cả các mục đích giống nhau (PI) và khác nhau được đề cập, với hỗn hợp cuối cùng là chất ức chế tổng hợp virus.

Hình 22: Dòng thời gian đối với các loại phát triển Atazanavir

Novartis và BMS	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Số bản ghi
Chất nền tảng - Được xác định bởi SPC	1															1
Các sáng chế được cấp	1	3		1	1	5	3	7	9	17	19	13	6			85
Các đơn đăng xử lý								1	2	8	8	7	10	10	2	48
Tập hợp tiền lâm sàng (Tra cứu hóa học)	1	3		1		3			2		2	1				13
Tập hợp lâm sàng					1	2	3	8	9	25	25	19	16	10	2	120
Tên Atazanavir được sử dụng							1		1	6		1	4			13
Các sáng chế có mã A61P/ với HIV (Chỉ báo lâm sàng chính)	1	1			1	1	2	1	1	6	1	3	1	5		24

Các giai đoạn phát triển	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Số bản ghi
Aspartyl hoặc Proteaza HIV	1	2		1		2	1	1	5	14	9	8	7	3		54
Hỗn hợp	1					1	2	1	2	7	11	7	3		1	36
Tiền tổng hợp		1		1		5	2	7	8	16	25	16	12	9	1	103
Sinh khả dụng - PK		1		1							1			1		4
Chất đồng phân lập thể		1				1			1		5	4	8	2	1	23
Công thức				1	1		1	1		4	2		4	4		18
Tinh thể				1						5	3		1	1		11
Enzym phiên mã ngược					1	1		1	4	12	6	3	3	2		33
Các chất ức chế Proteaza HIV ngoại trừ Atazanavir						1	1		1	7			4			14
Cytochrome P450							1									1
Integraza									3	15	6	2	3	2		31
Ritonavir									1	5			4			10
Phản ứng phụ - Độc tính									1	2	2	3	6	1		15
Chất ức chế dung hợp										8	5	2	2	2		19

Tính đa dạng với các chỉ báo lâm sàng khác	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Số bản ghi
Tự miễn - Viêm									1	2	11	7	8	2	1	32
Ung thư										1	11	7	7	2	1	29
Thần kinh									1		8	6	7	2	1	25
IBD										1	8	3	2			14
Virus viêm gan C											3		3			6

Phần cuối cùng của bảng này đề cập đến các chỉ định khác với nhiễm HIV, và chúng chưa được nộp cho đến sau khi nhận được phê duyệt cho chỉ định HIV.

Một vài sáng chế tiêu biểu của Novartis và Bristol-Myers Squibb được liệt kê trong Hình 23. Danh sách của tất cả các sáng chế về ATZ trong tập hợp mà thuộc về Novartis/BMS được đề cập trong phần phụ lục.

**Hình 23: Các sáng chế tiêu biểu của Novartis và Bristol-Myers Squibb**

Năm ưu tiên sớm nhất	Số công bố	Tên - DWPI	Người được chuyển nhượng hợp nhất	Nhận xét
1995	WO1997019055A1	New aza-hexane derivatives as substrate isostere(s) of retroviral aspartate protease(s) used to treat retrovirus(es) e.g. HIV-1 and HIV-2 , AIDS, SIV and FIV	NOVARTIS AG	Hợp chất nền tảng
	US5912352A	Antiviral 2,5-di:amino-4-hydroxy-aza-hexane hydrazine derivative preparation starting from aldehyde and carboxylic acid, followed by reductive steps and acyl migration, avoiding racemisation	NOVARTIS AG	Tổng hợp
1998	US6087383A	New crystalline bisulfate salt of azapeptide HIV protease inhibitor, having high solubility and oral bioavailability	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Sinh khả dụng
2001	US20030045501A1	Reduction of elevated plasma low-density lipoproteins and/or triglyceride levels in human immunodeficiency virus-infected patient, by administering atazanavir for the offending human	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Ít phản ứng phụ
	WO2004062613A2	New amine derivatives are HIV integrase inhibitors useful to treat HIV infections	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Hỗn hợp hai mục đích
	WO2005058248A2	Use of atazanavir or its salt and at least one other HIV protease inhibitor (e.g. ritonavir) for treating HIV infection, where the	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Hỗn hợp cứu nguy
	US20050267131A1	New bicyclic heterocyclic compounds are HIV integrase inhibitors, useful to treat HIV infections and AIDS	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Hỗn hợp hai mục đích
	US7829720B2	Preparation of atazanavir bisulfate form A crystals, useful for treatment of disease caused by retroviruses, involves reacting atazanavir free base with concentrated sulfuric acid, and	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Sự tổng hợp được cải thiện
2006	US20070207985A1	New substituted triazine derivatives useful for treating, preventing, or slowing the progression of e.g. diabetes, obesity, dyslipidemia, hypertension, cognitive impairment and metabolic	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Hỗn hợp có chỉ báo khác
	WO2009002823A2	Compressed tablet useful for treating HIV infection in a patient comprises raltegravir and granules containing atazanavir sulfate	BRISTOL MYERS SQUIBB CO	Công thức dùng đường miệng

## CÁC LOẠI CÓ TẦM QUAN TRỌNG CAO NHẤT

Khi toàn bộ tập hợp được so sánh theo loại, và các loại có tầm quan trọng cao nhất trong mỗi nhóm chủ sở hữu được lưu ý, sự tương tự nhau và khác nhau trong tầm quan trọng của chủ sở hữu có thể được lưu ý (Hình 24).

Các thực thể thương mại có tầm quan trọng về mặt hóa học và chế phẩm tương đối tương tự, với sự tập trung cao nhất của chúng về sự tổng hợp, và cụ thể là sự tổng hợp Stereospecific. Hầu hết các lựa chọn thuốc đối với mục đích này (protease virus) là các Peptit bất chước mà hầu như liên kết Stereospecific vào vị trí trên bề mặt của đích. Tập trung thương mại vào vấn đề này được hiểu là vì hiệu quả, chi phí hàng hóa và giảm phản ứng phụ tất cả dựa trên hiệu quả của việc tổng hợp Stereospecific của thuốc với nhiều tâm đồng phân lập thể (liên kết phân tử mà cần phải có định hướng thích hợp, quay trái hoặc quay phải).

Ở vùng của hỗn hợp, Novartis/BMS chiếm vai trò hơi quan trọng hơn trong các hỗn hợp với các chất ức chế Proteaza khác và vài chất ức chế enzym phiên bản so với integrase. transcriptase. Cũng nhấn mạnh các chỉ định tự miễn dịch và ung thư nhưng có ít bằng chứng về sự theo đuổi các chỉ định thần kinh hoặc kháng virus khác.

Hình 24: Tầm quan trọng của các loại trong sự phát triển thuốc

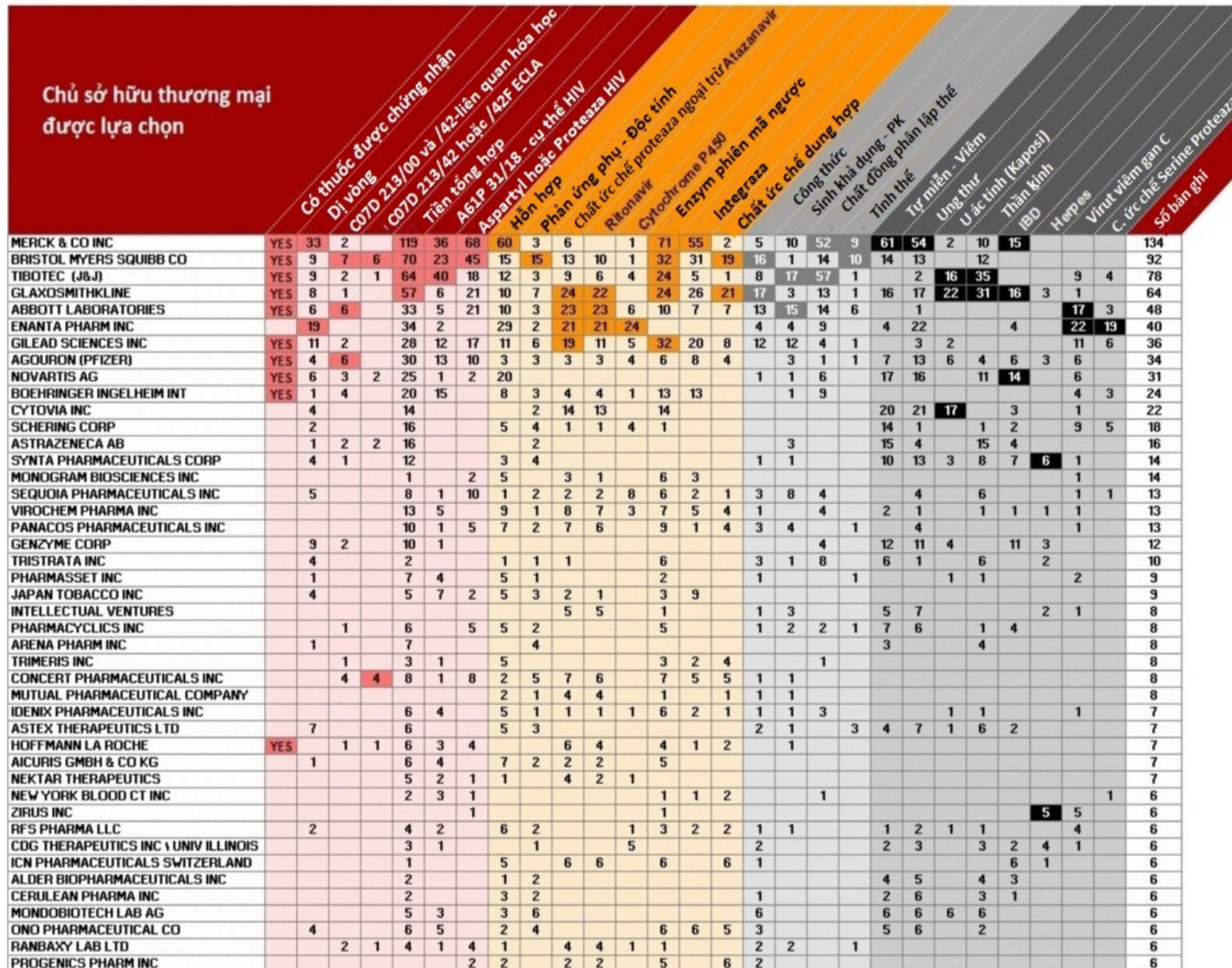
	Loại	Thương mại	Bán chạy nhất	Novartis-BMS	Viện/trường & nhà nước	Số bản ghi
Hóa học	Tên Atazanavir được sử dụng	240	198	12	35	279
	Dị vòng	188	115	15	11	199
	Tiền tổng hợp	787	579	95	60	851
	Aspartyl hoặc Proteaza HIV	287	250	47	29	316
Tổ hợp	Hỗn hợp	348	208	35	43	397
	Phản ứng phụ - Độc tính	149	75	15	31	184
	Chất ức chế Proteaza HIV ngoại trừ Atazanavir	269	198	13	45	318
	Ritonavir	225	165	10	35	264
	Cytochrome P450	82	45	1	2	84
	Enzym phiên mã ngược	400	308	32	64	469
	Integraza	233	190	31	29	262
Công thức	Chất ức chế dung hợp	137	104	19	25	162
	Công thức	170	99	17	22	197
	Sinh khả dụng - PK	123	90	2	5	129
	Chất đồng phân lập thể	238	200	20	10	248
	Tinh thể	53	32	10		53
Chỉ báo	Tự miễn - Viêm	285	178	31	22	310
	Ung thư	329	185	29	58	394
	U ác tính (Kaposi)	96	68		16	114
	Thần kinh	194	131	23	29	228
	IBD	122	73	14	8	131
	Herpes	74	28		29	106
	Virus viêm gan C	133	74	6	19	152
Chất ức chế Serine Proteaza	48	22		2	50	

## SO SÁNH TẦM QUAN TRỌNG KỸ THUẬT CỦA CÁC CÔNG TY HÀNG ĐẦU

Các loại được liệt kê trên đây cho phép tạo thành mạng lưới (Hình 25) mà so sánh mỗi công ty đối với hoạt động trong các lĩnh vực kỹ thuật khác nhau. Các công ty được chọn từ mạng lưới này là mẫu thử (44 trong 288) của toàn bộ danh sách có sẵn trong Phụ lục B, và bao gồm các công ty có thuốc ức chế proteaza-HIV được phê duyệt.



Hình 25: Mạng lưới tầm quan trọng của các chủ sở hữu được chọn



Trên Hình 24, các chỗ có màu đậm hơn làm nổi bật các giá trị đứng đầu trong mỗi cột. Các công ty có thuốc ức chế proteaza HIV (PI) được phê duyệt hoàn toàn chiếm ưu thế với sự loại trừ Roche, và các quan sát thú vị có thể được thực hiện với nhiều công ty.

**Abbott** và nhà cộng tác **Enanta**, và với mức độ ít hơn là **Gilead** và **Schering**, được quan tâm trong proteaza serin bởi vì chất ức chế proteaza serin là hữu ích trong điều trị viêm gan C. **Abbott** và **Gilead** sử dụng chất ức chế proteaza serin trong trị liệu hỗn hợp đối với các bệnh nhân mắc cả HIV và HCV, trong khi **Schering** tỏ ra tập trung nhiều hơn vào chính HCV.

**Cytovia** được quan tâm trong các thuốc gây chết tế bào để điều trị ung thư (bao gồm Kaposi'S Sareoma), và họ đề cập đến việc trị liệu hỗn hợp bằng các thuốc này và PI và các thuốc enzym phiên bản ngược (RTI).

Có các công ty trong mạng lưới này mà không có sáng chế đề cập đến các chỉ định nào cả. Các công ty này tạo thành tập hợp con đáng quan tâm (**Concert**, **Aicuris**, **Nektar**, **Ranbaxy**, **Progenics**) mà bao gồm các nhà cung cấp chất trung gian, và các nhà phát triển các quy trình cải thiện hoặc các chế phẩm mà có thể định vị họ vào các nhà cung cấp thuốc gốc khi các thuốc này hết hiệu lực về sáng chế.

## DÒNG THỜI GIAN HOẠT ĐỘNG CỦA CÁC CÔNG TY ĐƯỢC CHỌN

Dòng thời gian đối với hoạt động sáng tạo của cùng các công ty (sử dụng năm ưu tiên sớm nhất đối với mỗi sáng chế) được thể hiện trên Hình 26. Các công ty được xếp hạng về mức độ mới xảy ra hoạt động của họ. Phương pháp trình bày này thu hút sự chú ý vào các công ty có hoạt động gần đây.

Novartis, với các sáng chế nền tảng, có xuất hiện sớm nhất trên Hình 25 và có hoạt động liên tục đến gần đây nhất, như nhà phát triển của họ là Bristol Myers Squibb. Hàng đầu trong bảng này thuộc về Enanta, một công ty có mối quan hệ cộng tác với Abbott, cũng xếp hạng cao bằng này. Zirus (Herpes), Aicuris (tổng hợp) và Ranbaxy (tổng hợp) đều kéo dài đến gần đây trong lĩnh vực này của tập hợp. Abbott, GSK và Merck đều có hoạt động gần đây liên quan đến Atazanavir, hầu hết liên quan đến chế độ điều trị hỗn hợp hoặc các chỉ định khác. Các hoạt động gần đây của Boehringer và Schering liên quan đến các đích HIV khác (Boehringer) hoặc virus viêm gan (Schering). Quan sát cuối cùng được đề cập bằng cách so sánh với Hình 24 nơi tầm quan trọng kỹ thuật được bao vây.

**Hình 26: Sơ đồ mức độ nóng của dòng thời gian hoạt động**

Chủ sở hữu được chọn	Năm ưu tiên sớm nhất														Số lượng sáng chế	
	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08		09
ENANTA PHARM INC												4	12	9	15	40
GILEAD SCIENCES INC								3	4	3	1	6	8	8	4	36
ABBOTT LABORATORIES								4	18	1	11	5		5	4	48
ZIRUS INC														2	4	6
GLAXOSMITHKLINE						1	7	3	2	7	15	14	12	3		64
AICURIS GMBH & CO KG														4	3	7
MERCK & CO INC		4	3	5	19	14	23	19	6	15	10	7	6	2	3	134
RANBAXY LAB LTD											1			2	3	6
BOEHRINGER INGELHEIM INT								1	3	4	1	4	8		3	24
CONCERT PHARMACEUTICALS INC													4	2	2	8
BRISTOL MYERS SQUIBB CO					1	2	3	8	10	24	14	12	11	8	1	92
SCHERING CORP					1						1	4	7	5	1	18
NOVARTIS AG	1	2								1	12	7	5	3	1	31
NEKTAR THERAPEUTICS									1				2	3	1	7
AMPLYX PHARMACEUTICALS INC											1	1		1	1	3
EUTICALS PRIME EUROP THERAPEUTICALS					1			1							1	3
ESTEVE QUIMICA SA															1	1
INTELLECTUAL VENTURES														8		8
SYNTA PHARMACEUTICALS CORP												4	5	5		14
SEQUOIA PHARMACEUTICALS INC								3	1	2		1	1	5		13
TIBOTEC (J&J)					1	2	9	11	11	17	10	11	9	3		78
VIROCHEM PHARMA INC									4	4	1	1		3		13
ARDEA BIOSCIENCES INC													1	2		3
PROGENICS PHARM INC											1		4	1		6
AUSPEX PHARMACEUTICALS INC												1	2	1		4
ALTIRIS THERAPEUTICS INC													2	1		3
PHARMACYCLICS INC									2	1	1	2	1	1		8
CYTOVIA INC									4	5	2	6	4		1	22
AGOURON (PFIZER)							3		6	8	10	5	2			34
PANACOS PHARMACEUTICALS INC									1	2	4	2	2	2		13
MONOGRAM BIOSCIENCES INC								2	1		3	5	1	2		14
PHARMA SET INC								3		2		1	1	2		9
ALBA THERAPEUTICS CORP													3	1		4
HOFFMANN LA ROCHE									1	3			2	1		7
LIAONING LIFENG SCI & TECHNOLOGY DEV CO LTD														1		1
TRISTRATA INC											2	3	5			10
ASTRAZENECA AB									3	2	7		4			16
GENZYME CORP									1		5	2	3	1		12
BAYER HEALTHCARE AG										1	3					4
SUMITOMO						1			1	1						3
ELAN PHARM INC																1

## CÁC CHỈ BÁO CHẤT LƯỢNG SÁNG CHẾ ĐỐI VỚI CÁC CÔNG TY ĐƯỢC CHỌN

Một số phép đo khách quan có thể được thực hiện để đánh giá chất lượng bằng sáng chế. Hai trong số đó là tỷ lệ đơn được xử lý thành công để được cấp bằng độc quyền sáng chế, và độ rộng nộp đơn về mặt địa lý. Hình 27 cung cấp thông tin về các khía cạnh này của độ mạnh của bằng độc quyền sáng chế.

Đối với số đo về tỷ lệ cấp bằng thành công và vì có tính mới, mỗi sáng chế đã được cấp bằng ở ít nhất một cơ quan có thẩm quyền được tính, và được thể hiện dưới dạng tỷ lệ của tổng đơn nộp.

Đối với số đo về độ rộng về mặt địa lý, số đơn sáng chế nộp ở Trung Quốc, cơ quan Châu Âu, Nhật Bản và Hoa Kỳ được xác định và được phản ánh trong chỉ số Thomson Reuters Quad Patent Index<sup>®</sup>. Số đo này không chỉ liên quan đến việc bảo hộ ở thị trường lớn, mà còn là số đo về độ tin cậy của công ty, bởi vì việc đầu tư cho nộp đơn rộng về mặt địa lý là đáng kể. Cả hai số đo này đều là các chỉ báo chậm, và có thể đánh giá thấp các công ty mới đi vào lĩnh vực này. Bảng này được xếp hạng theo tỷ lệ cấp bằng, và các giá trị top trên được đánh dấu đậm.

Hình 27: Các chỉ báo chất lượng

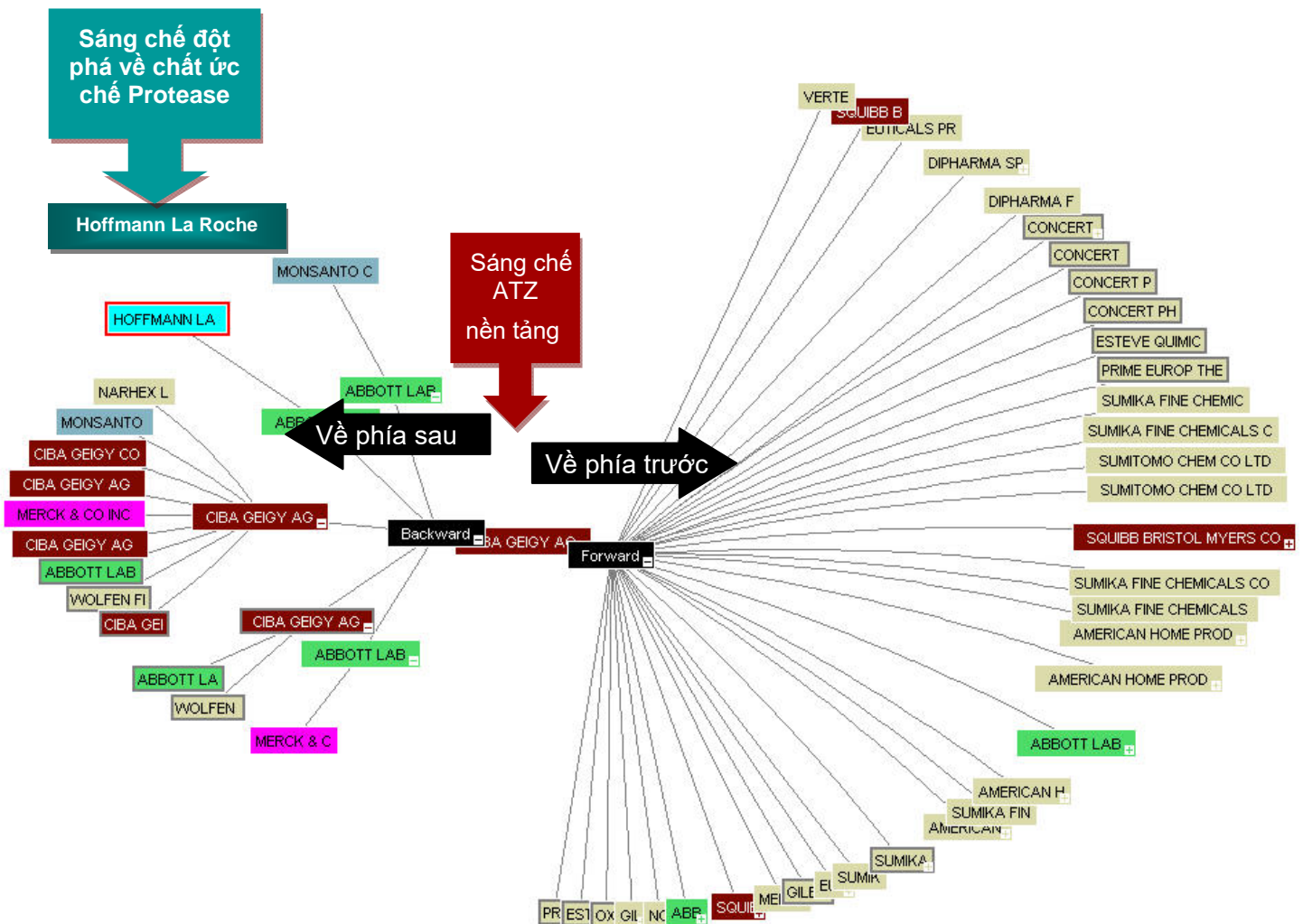
Chủ sở hữu thương mại được chọn	Số lượng sáng chế	Số họ được cấp $\geq 1$	Tỷ lệ cấp	Được nộp ở EP-US-JP-CN	Chỉ số Thomson Reuters Quad Patent*
ELAN PHARM INC	1	1	1.00	0	0.00
BRISTOL MYERS SQUIBB CO	92	62	0.67	30	0.33
TIBOTEC (J&J)	78	48	0.62	52	0.67
MERCK & CO INC	134	80	0.60	19	0.14
GENZYME CORP	12	7	0.58	4	0.33
PHARMASSET INC	9	4	0.44	3	0.33
HOFFMANN LA ROCHE	7	3	0.43	4	0.57
NOVARTIS AG	31	13	0.42	23	0.74
ASTRAZENECA AB	16	6	0.38	9	0.56
PHARMACYCLICS INC	8	3	0.38	3	0.38
CYTOVIA INC	22	8	0.36	4	0.18
ABBOTT LABORATORIES	48	16	0.33	10	0.21
EUTICALS PRIME EUROP THERAPEUTICALS	3	1	0.33	0	0.00
SUMITOMO	3	1	0.33	0	0.00
AGOURON (PFIZER)	34	11	0.32	9	0.26
PANACOS PHARMACEUTICALS INC	13	4	0.31	5	0.38
SEQUOIA PHARMACEUTICALS INC	13	4	0.31	4	0.31
VIROCHEM PHARMA INC	13	4	0.31	1	0.08
BOEHRINGER INGELHEIM INT	24	7	0.29	6	0.25
GILEAD SCIENCES INC	36	9	0.25	12	0.33
BAYER HEALTHCARE AG	4	1	0.25	1	0.25
GLAXOSMITHKLINE	64	13	0.20	8	0.13
TRISTRATA INC	10	2	0.20	3	0.30
MONOGRAM BIOSCIENCES INC	14	2	0.14	3	0.21
NEKTAR THERAPEUTICS	7	1	0.14	1	0.14
CONCERT PHARMACEUTICALS INC	8	1	0.13	1	0.13
SCHERING CORP	18	1	0.06	5	0.28
LIAONING LIFENG SCI & TECHNOLOGY DEV CO	1	0	0.00	1	1.00
ALBA THERAPEUTICS CORP	4	0	0.00	1	0.25
PROGENICS PHARM INC	6	0	0.00	1	0.17
ENANTA PHARM INC	40	0	0.00	2	0.05
SYNTA PHARMACEUTICALS CORP	14	0	0.00	0	0.00
INTELLECTUAL VENTURES	8	0	0.00	0	0.00
AICURIS GMBH & CO KG	7	0	0.00	0	0.00
RANBAXY LAB LTD	6	0	0.00	0	0.00
ZIRUS INC	6	0	0.00	0	0.00
AUSPEX PHARMACEUTICALS INC	4	0	0.00	0	0.00
ALTIRIS THERAPEUTICS INC	3	0	0.00	0	0.00
AMPLYX PHARMACEUTICALS INC	3	0	0.00	0	0.00
ARDEA BIOSCIENCES INC	3	0	0.00	0	0.00
ESTEVE QUIMICA SA	1	0	0.00	0	0.00

# PHẦN 7: CÁC YẾU TỐ CỤ THỂ CỦA SỰ PHÁT TRIỂN

## CÁC HỢP CHẤT NỀN TẢNG

Hợp chất nền tảng đối với Atazanavir, được sáng chế ở Novartis (sau đó là Giba-Gelgy) được trình bày trước trong bảng trích dẫn (Hình 10), nhưng bản đồ này được lặp lại ở đây thể hiện cả các trích dẫn về phía trước và về phía sau (Hình 29). Các viện dẫn về phía sau thể hiện kỹ thuật sớm hơn được viện dẫn bởi Novartis, và bởi vì sáng chế được cấp bằng, điều này ngụ ý rằng hợp chất mà sau đó có tên là Atazanavir là mới so với kỹ thuật sớm hơn. Kỹ thuật sớm hơn bao gồm các nghiên cứu của Novartis, Abbott, Merck và Roche (Hình 30). Tài liệu của Roche được quan tâm đặc biệt. Bản đồ trên Hình 31 là bản đồ trích dẫn về phía trước kể từ sáng chế của Roche được tô đậm, và nó được trích dẫn ở mức đặc biệt cao, cũng như trường hợp nền tảng đối với thuốc ức chế Proteaza của Roche. Như có thể thấy từ bản đồ trích dẫn ba thế hệ trên Hình 31. Bằng sáng chế của Roche được trích dẫn ở mức cao hơn nhiều so với tài liệu về Atazanavir, và chứa 3950 tài liệu trích dẫn đến nó được công bố từ 1990 đến 2011. Tỷ lệ trích dẫn cao như vậy có khả năng là do nó khám phá đối với loại thuốc này, thể hiện vào năm 1989 là đích Proteaza HIV-aspartyl chịu trách nhiệm ức chế hậu quả trong điều biến bệnh. Xem xét các tài liệu được trích dẫn rất nhiều và kéo dài như bằng sáng chế của Roche, và sau đó phân tích các trích dẫn phía sau của chúng có thể cho phép hiểu sâu sắc về công trình nền tảng nhất trong lĩnh vực đã được phát triển tiếp.

Hình 29: Bản đồ trích dẫn của bằng sáng chế về hợp chất nền tảng đối với Atazanavir.



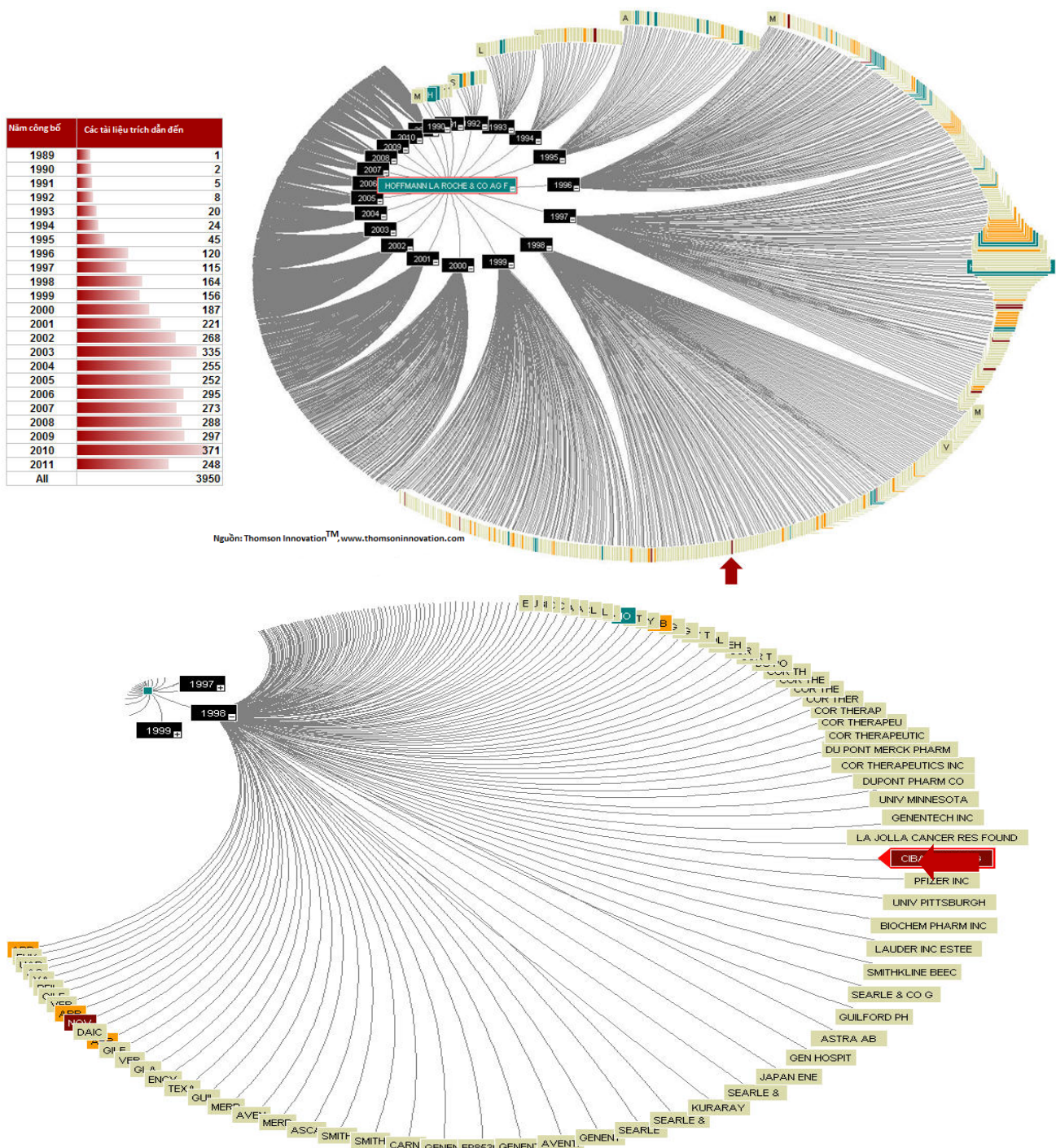
**Hình 30: Các trích dẫn được thực hiện bởi Bảng sáng chế nền tảng**

Số công bố	Số công bố	Chủ sở hữu/chủ đơn	Tên tóm lược - DWPI
<a href="#">WO1994014436A1</a>	WO1994014436A1	Abbott Laboratories	New diheterocyclyl-substd. carbonate cpds. used as HIV protease inhibiting anti-retroviral agents esp. for treating AIDS
<a href="#">WO1994019332A1</a>	WO1994019332A1	Abbott Laboratories	New di(thio)acyl derivs. of 1-hydrazino-2-hydroxyalkyl-3-amine cpds. useful in treatment of retroviral infections
<a href="#">EP402646A1</a>	EP402646A1	Abbott Laboratories	New retro-viral protease cpds. for treatment of hiv 1 and 2
<a href="#">EP486948A2</a>	EP486948A2	Abbott Laboratories	New retroviral protease inhibitors e.g. 2-hydroxy-1,4-butane-di:amine derivs., used for treating HIV
<a href="#">EP521827A1</a>	EP521827A1	Ciba Geigy	New hydrazine derivs. useful as gag protease inhibitors for treatment of AIDS
<a href="#">EP604368A1</a>	EP604368A1	Ciba Geigy	New 2-acyloxy:alkyl-hydrazine derivs. are used as retroviral protease inhibitors giving high blood levels esp. for treating AIDS.
<a href="#">US4794109A</a>	US4794109A	Ciba Geigy	Antibacterial 2-heterocyclyl:alkyl-2 penem cpds. prepd. e.g. by cyclisation of 1-carboxy-phosphoranylidene-methyl-4-heterocyclyl-
<a href="#">EP236734A2</a>	EP236734A2	Ciba Geigy	New 5-amino-4-hydroxy-valeric acid peptide derivs. useful as renin inhibitors, esp. hypotensives
<a href="#">EP532466A2</a>	EP532466A2	Ciba Geigy	New 5-amino-4-hydroxy hexanoic acid derivs. useful as HIV-1 aspartate protease inhibitors for treating AIDS
<a href="#">EP346847A2</a>	EP346847A2	F. Hoffmann-La Roche	New cyclic aminoacid derivs. useful as antiviral agents, esp. against HIV
<a href="#">EP491538A1</a>	EP491538A1	Merck & Co.	Stereoselective prepn. of hydroxy ester, hydroxy amide and lactone by reacting N-protected-alpha-amino-aldehyde with homo enolate
<a href="#">EP337714A2</a>	EP337714A2	Merck & Co.	New HIV protease inhibitors comprising amine protecting gp. linked to di:peptide isostere linked to aminoacid with small terminal gp.
<a href="#">WO1992008698A1</a>	WO1992008698A1	Monsanto Company	New urea-contg. hydroxy:ethylamine derivatives are retroviral protease inhibitors for treating HIV infections
<a href="#">WO1992008699A1</a>	WO1992008699A1	Monsanto Company	New urea-contg. hydroxy-ethylamine derivatives are retroviral protease inhibitors for treating HIV, cytomegalovirus and picornavirus etc.
<a href="#">WO1993018006A1</a>	WO1993018006A1	Narhex Limited	New amine derivs. of oxo- and hydroxy-substd. hydrocarbon(s) are inhibitors of retroviral protease esp. aspartyl protease and HIV
<a href="#">DE1254461B</a>	DE1254461B	Wolfen Filmfab	Hydrazine derivatives as additives to photographic emulsions

## KHÁM PHÁ CHẤT ỨC CHẾ PROTEAZA

Trên Hình 31, bản đồ trích dẫn của Roche đối với sáng chế chất ức chế proteaza của họ được xếp vào các tài liệu trích dẫn thế hệ thứ nhất đến thứ ba theo năm công bố của chúng. Trong vài năm đầu tiên, việc trích dẫn ở tần suất thấp bởi vì tài liệu ban đầu vẫn ở giai đoạn sớm chưa được chú ý. Tỷ lệ trích dẫn được tăng lên nhanh chóng sau đó, với bằng tỷ lệ trung bình 280 trích dẫn trong một năm từ năm 2000. Dấu mũi tên chỉ ra bằng sáng chế nền tảng đối với thuốc Atazanavir của Novartis, mà ở trong nhánh 1998 của bản đồ, và nhánh này được mở rộng trong hình bên dưới. Cùng với ATZ, nhiều thuốc được phê duyệt sau này để ức chế proteaza HIV đều viện dẫn tới bằng sáng chế ban đầu của Roche, và do đó chúng có trong danh sách trích dẫn trong bản đồ trích dẫn này.

Hình 31: Bản đồ trích dẫn của sáng chế về proteaza HIV giai đoạn đầu của Roche



## CÔNG THỨC

Ngay cả sau khi thuốc được phê duyệt điều quyết định là tạo ra nó ở dạng a) sử dụng được trong các thử nghiệm lâm sàng, b) có mức độ sinh khả dụng đáng kể, và c) có chu kỳ bán rã thích hợp trong cơ thể. Ngay từ khi phát triển, năm 1998, Bristol-Myers Squibb đã phát triển phương pháp tạo ra dạng tốt hơn của Atazanavir, dạng sulfat hóa của thuốc mà bền vững hơn và có tính sinh khả dụng cao hơn so với dạng được sử dụng ở thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu (Hình 32). Sau khi phê duyệt, cũng thường thấy các cố gắng khác để cải thiện chất lượng của chúng.

Hình 32: Sự phát triển công thức

  **WO1999036404A1 BISULFATE SALT OF HIV PROTEASE INHIBITOR**

### Bibliography

**DWPI Title ?**  
New crystalline bisulfate salt of azapeptide **HIV protease** inhibitor, having high solubility and oral bioavailability

**DWPI Assignee/Applicant ?**  
BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (BRIM-C) 

**Inventor ?**  
SINGH Janak ; PUDIPEDDI Madhusudhan ; LINDRUD Mark D. 

**DWPI Inventor ?**  
LINDREED M; LINDRUD M D; MADHUSUDHAN P; PUDIPEDDI M; SINGH J

**Application Number / Date ?**  
[WO1998US27382A](#) / 1998-12-22

### Abstract

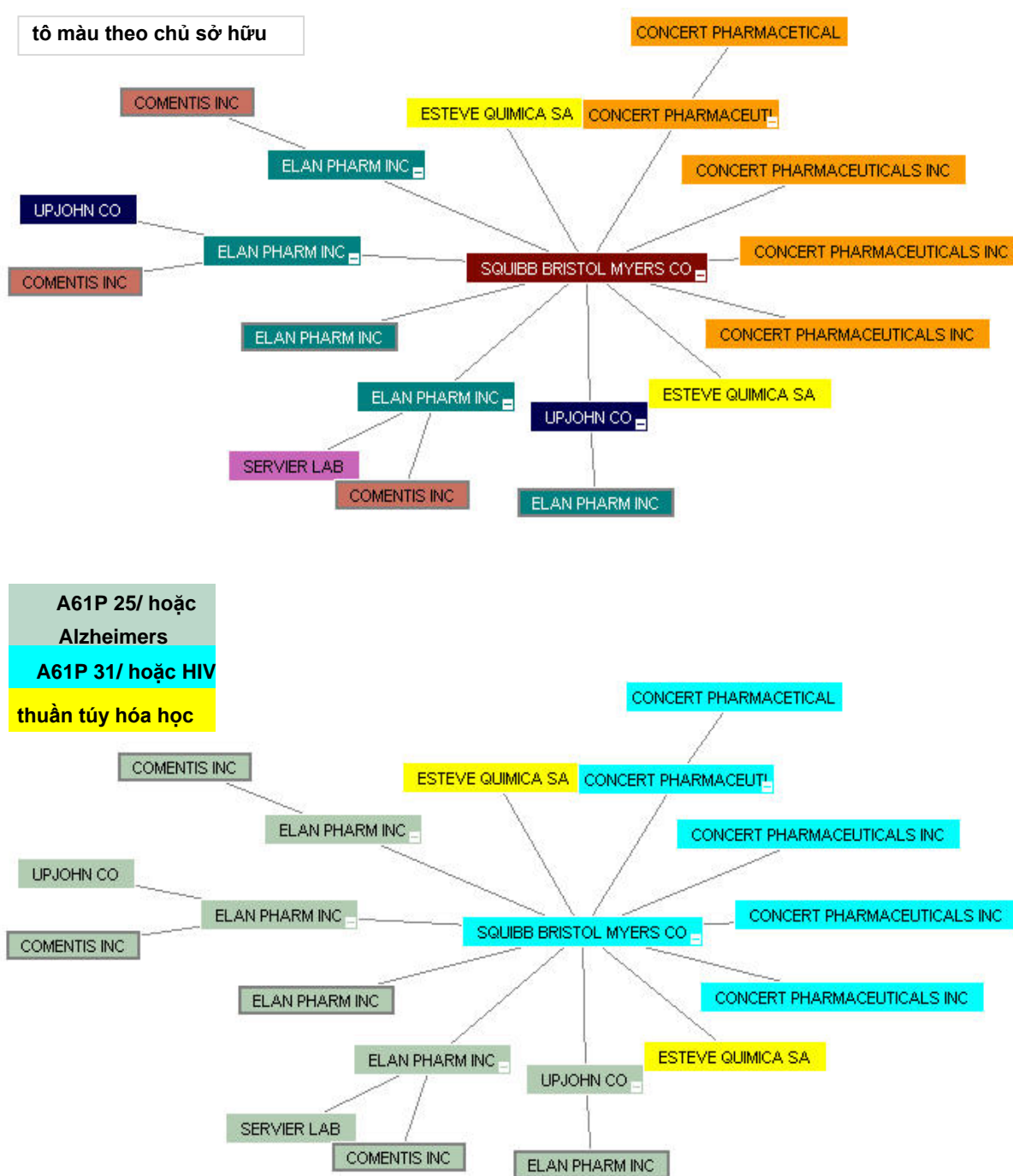
**DWPI Abstract ?**  
(WO1999036404A1)

**Novelty**  
The bisulfate salt (I) of [3S-(3R\*, 8'R, 9'R\*, 12R\*)]-3, 12-bis- (1, 1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4, 11-dioxo-9-(phenylmethyl)- 6-[[4-(2-pyridinyl)-phenylmethyl]-2, 5, 6, 10, 13-pentaazatetradecane dioic acid dimethyl ester is new.

**Advantage**  
(I) has superior aqueous solubility and dissolution behavior compared to other salts, as well as high stability and significantly improved oral bioavailability in animals compared with the free base (II) (see ).In tests in dogs, the absolute oral bioavailability of (I) was 20% when administered in unformulated solid form placed in a gelatin capsule; whereas crystalline (II) showed minimal bioavailability under these conditions. In solubility studies, (II) had a solubility of less than 1 mg/ml in water at pH 1.8 adjusted with sulfuric acid, compared with 4-5 mg/ml for (I) at a comparable pH.(I) also showed excellent solid state physical stability when stored at 40°C and 75% relative humidity for as long as 9 months, whereas the methanesulfonate, hydrochloride and sulfate salts showed significant changes in thermal behavior when stored under these conditions for as long as two weeks.

Trích dẫn phía sau sáng chế của Bristol Myers Squibb bao vây dạng sulfat hóa của Atazanavir được thể hiện trên Hình 33. Bản đồ trích dẫn phía trên thể hiện rằng một vài chủ đơn khác nhau trích dẫn sáng chế này, và bản đồ phía dưới là giống như vậy ngoại trừ màu thay đổi làm nổi bật mục đích của các công ty trích dẫn Bristis-Myers Squibb. Ở bên phải của phần dưới, các sáng chế màu xanh ngọc có mã phân loại A61P 31/ thuộc bảng phân loại sáng chế quốc tế (IPC)<sup>9</sup> để điều trị HIV. Các công ty này phát triển dạng của Atazanavir mà có thể được sử dụng đối với HIV. Ở bên trái, các nốt màu xanh nhạt có mã phân loại (A61P 25/) chỉ ra rằng chúng được quan tâm trong việc phát triển Atazanavir hoặc các dẫn xuất của nó để điều trị bệnh Alzheimer. Các nốt màu vàng không đề cập đến điều trị bệnh, mà tập trung vào vấn đề hóa học của Atazanavir.

Hình 33: sáng chế về công thức và hoạt động tiếp theo



<sup>9</sup> Xem Phần 9 trình bày chi tiết hơn về phân loại sáng chế



Hình 34: Viện dẫn tới sáng chế về công thức của Bristol-Myers Squibb chỉ ra các mục đích trị bệnh khác nhau

Số công bố	Đích	Chủ sở hữu/Chủ đơn	Tên tóm lược - DWPI
WO1999036404A1	HIV	Bristol-Myers Squibb	New crystalline bisulfate salt of azapeptide HIV protease inhibitor, having high solubility and oral bioavailability
WO2010132663A1	HIV	Concert Pharmaceuticals	New pegylated forms of deuterium substituted atazanavir sulfate compounds are HIV protease inhibitors useful for
EP2003120B1	HIV	Concert Pharmaceuticals	New azeptide compound useful in the manufacture of medicament for the treatment of HIV infection and virus
EP2003120A1	HIV	Concert Pharmaceuticals	New azeptide compound useful in the manufacture of medicament for the treatment of HIV infection and virus
EP2116532A1	HIV	Concert Pharmaceuticals	New deuterated atazanavir useful for the treatment of diseases e.g. HIV infection
US7432389B2	Alzheimer	Elan Pharmaceuticals	New disubstituted amine derivatives, useful for treating Alzheimer's disease and other degenerative diseases
US7034182B2	Alzheimer	Elan Pharmaceuticals	New disubstituted amine derivatives, useful for treating Alzheimer's disease and other degenerative diseases
WO2002094768A2	Alzheimer	Elan Pharmaceuticals	New aza hydroxylated ethyl amine compounds as e.g. Beta-secretase activity inhibitors, useful for the treatment of e.g.
WO2010146119A1	Hóa học	Esteve Química	Preparing atazanavir, useful to treat viral infection, comprises condensing 3-amino-4-phenyl-1-(N-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-
EP2272830A1	Hóa học	Esteve Química	Preparing atazanavir, useful to treat viral infection, comprises condensing 3-amino-4-phenyl-1-(N-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-
US7576120B2	Alzheimer	Les Laboratoires Servier	New azabicyclic derivative useful to treat e.g. cognitive deficits associated with brain aging, neurodegenerative diseases,
US7504420B2	Alzheimer	Oklahoma Medical Res Found	New isophthalamide derivatives as beta secretase inhibitor useful for treating Alzheimer's disease
WO2004052348A2	Alzheimer	Pharmacia & Upjohn	Composition, useful to treat disorders involving cholinergic hypofunction, comprises an alpha-7 nicotinic acetylcholine
US6960664B2	Alzheimer	Pharmacia & Upjohn	New aza hydroxylated ethyl amine compounds as e.g. Beta-secretase activity inhibitors, useful for the treatment of e.g.

## SỰ CẢI TIẾN VỀ TỔNG HỢP

Khi sự phát triển thuốc được tiếp tục, nhiều chủ thể có thể quan tâm trong khi sản xuất, đặc biệt là cách thức để sản xuất thuốc rẻ hơn. Các công ty như vậy có thể có khả năng sản xuất thuốc cho chủ bằng sáng chế, hoặc nếu sáng chế về hợp chất hết hiệu lực, quy trình có thể được bán hoặc li-xăng cho các công ty khác để sản xuất sản phẩm thuốc gốc có tính cạnh tranh. Đơn sáng chế được thể hiện trên Hình 35 là phương pháp tổng hợp Atazanavir mà được cho rằng có hiệu quả kinh tế để sản xuất ở qui mô lớn.

Hình 35: Giai đoạn tổng hợp của sự phát triển

**CN101391978B Novel synthesis method of HIV-1 protease inhibitor atazanavir**

### Bibliography

**DWPI Title ?**  
Novel method for synthesizing HIV-1 protease inhibitor atazanavir, involves carrying out nucleophilic substitution reaction between benzyl hydrazine and methyl carbamate derivatives to prepare azaheptane derivative

**English Title ?**  
Novel synthesis method of HIV-1 protease inhibitor atazanavir

**DWPI Assignee/Applicant ?**  
SHANGHAI INST MATERIA MEDICA (SHAN); SHANGHAI PHARM INST CHINESE ACAD SCI (SHAN)

**Inventor ?**  
LONG Ya-qiu; FAN Xing; SONG Yan-li

**Publication Date (Kind Code) ?**  
2009-03-25 (A)

### Abstract

**DWPI Abstract ?**  
(CN101391978A\_)

**Novelty**  
HIV-1 protease inhibitor atazanavir synthesizing involves carrying out a nucleophilic substitution reaction between N-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]-N-2-[4-(2-pyridyl)-benzyl]hydrazine and (S)-1-((S)-4-chloro-3-carbonyl-1-phenylbutan-2-yl-2-amino)-3, 3-dimethyl-1-carbonylbutan-2-yl-methyl carbamate at 0-80° C for 2-24 hours to prepare 1-[4-(2-pyridyl)phenyl]-5(S)-2, 5-bis{[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]amino}-4-carbonyl-6-phenyl-2-azahexane.

**Detailed Description**  
The HIV-1 protease inhibitor atazanavir is synthesized by carrying out a nucleophilic substitution reaction between N-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]-N-2-[4-(2-pyridyl)-benzyl]hydrazine and (S)-1-((S)-4-chloro-3-carbonyl-1-phenylbutan-2-yl-2-amino)-3, 3-dimethyl-1-carbonylbutan-2-yl-methyl carbamate at 0-80° C for 2-24 hours to prepare 1-[4-(2-pyridyl)phenyl]-5(S)-2, 5-bis{[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]amino}-4-carbonyl-6-phenyl-2-azahexane. The 1-[4-(2-pyridyl)phenyl]-5(S)-2, 5-bis{[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]amino}-4-carbonyl-6-phenyl-2-azahexane is reduced at -78° C to 60° C for 2-24 hours to prepare 1-[4-(2-pyridyl)phenyl]-5(S)-2, 5-bis{[N-(methoxycarbonyl)-L-tert.-leuciny]amino}-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane.

**Advantage**  
The HIV-1 protease inhibitor atazanavir synthesizing method enables to prepare HIV-1 protease inhibitor atazanavir conveniently with high yield in simple and cost effective manner and is suitable for large scale production of atazanavir.

## THUỐC ĐỘC QUYỀN VÀ SỰ TRANH CHẤP

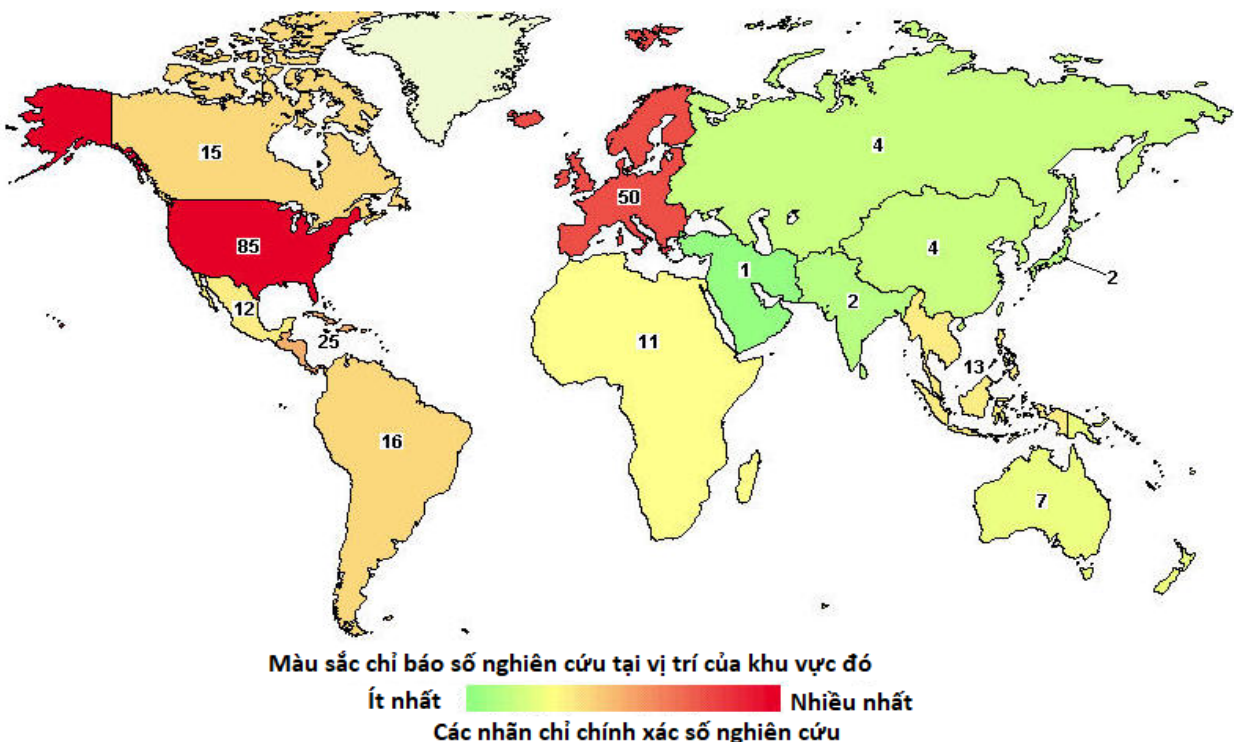
Chủ sở hữu của thuốc độc quyền được bảo hộ bởi bằng sáng chế đã bảo vệ quyền sáng chế của mình chống lại các công ty mà họ tin rằng có xâm phạm quyền. Trong trường hợp của Atazanavir, Novartis và Bristol Myers Squibb nộp đơn kiện vào 01/04/2010 chống lại Teva Pharmaceuticals sau khi được thông báo rằng Teva đã nộp một đơn thuốc mới (ANDA) cho US FDA đối với Atazanavir trước khi các bằng sáng chế số US 5849911 và US 6087383 của Novartis và Bristol Myers Squibb hết hiệu lực. Đơn kiện chứng minh sự xâm phạm quyền của Teva và vẫn đang được xét xử ở thời điểm viết bài này. Sự tồn tại của vụ kiện ở Hoa Kỳ được ghi lại bởi USPTO và có thể tra cứu được trong dữ liệu sáng chế Hoa Kỳ.

## THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ VIỆC CẤP BẰNG

Hầu hết thử nghiệm lâm sàng không làm tăng khả năng cấp bằng sáng chế vì chúng chỉ có nghĩa là thử nghiệm tính an toàn và hiệu quả của thuốc đã được thiết lập và ở dạng đã được cấp bằng sáng chế, nhưng chúng có thể góp phần hỗ trợ thông tin cho chế độ dùng thuốc đã được bảo hộ sáng chế. Trang tin điện tử của Viện nghiên cứu Y học Quốc gia Hoa Kỳ <http://Chinicaltrials.gov> là nơi tập hợp các thông tin về thử nghiệm lâm sàng. Thông tin trên Hình 36 đối với thử nghiệm của Atazanavir được tập hợp từ trang tin này. Danh sách 420 thử nghiệm lâm sàng đối với các chất ức chế HIV-protease, bao gồm đối tượng, nhà tài trợ, giai đoạn và trạng thái được cung cấp trong phụ lục C. Một trang hữu ích khác đối với thông tin lâm sàng là trang tin của Viện công nghệ thông tin sinh học Châu Âu <http://www.ebi.ac.uk/>, một phần của phòng thí nghiệm sinh học phân tử Châu Âu.

13.1.10. THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ VIỆC CẤP BẰNG

Bản đồ 135 nghiên cứu tìm ra bằng cách tra cứu: Atazanavir OR BMS-232632-05 OR Atazanavir Sulfate



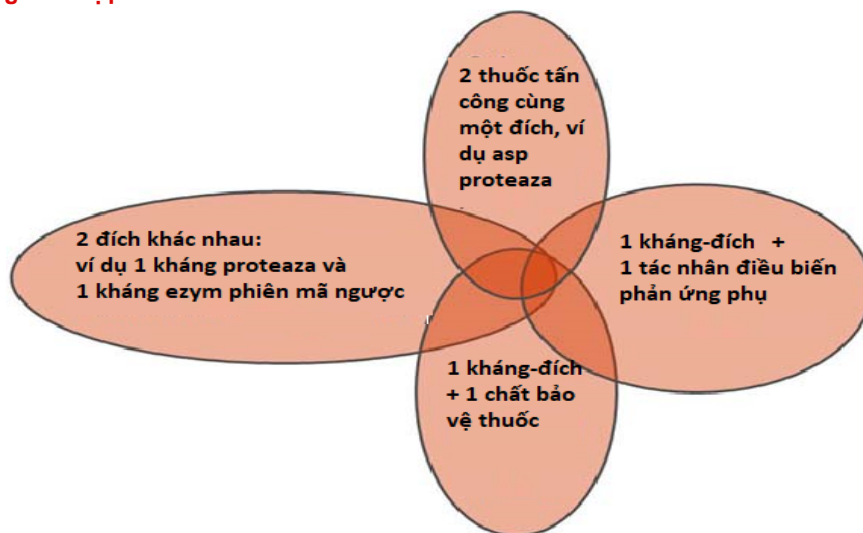
<sup>10</sup> Số hồ sơ 1:11-cv-00353 Court: Delaware

## PHẦN 8: HỖN HỢP THUỐC

### CÁC DẠNG HỖN HỢP

“Hỗn hợp” là thuật ngữ trong lĩnh vực phát triển thuốc và từ cụ thể này xuất hiện một cách chắc chắn trong các đơn sáng chế mà bao vây việc trị liệu bằng thuốc liên quan đến nhiều hơn một chất có hoạt tính sinh học. Các dạng hỗn hợp thuốc có thể khác nhau, và các dạng chung thường được sơ đồ hóa trên Hình 37.

Hình 37: Các dạng hỗn hợp



Có một số hỗn hợp nhằm ngăn ngừa sự phát triển hiện tượng kháng thuốc (sự mô phỏng hóa sinh hoặc mô phỏng gen), loại khác nhằm ngăn ngừa sự thoái biến của thuốc (có nghĩa là có thể cần ít thuốc hơn để đạt hiệu quả điều trị) và các loại khác nữa nhằm làm giảm nhẹ các phản ứng phụ không tránh khỏi gây ra bởi thuốc. Tất cả đã được sử dụng trong trường hợp Atazanavir. Sự chồng lấn trong sơ đồ này có nghĩa là một số hỗn hợp có nhiều hơn một mục đích, và cũng có nghĩa là có các hỗn hợp sử dụng nhiều hơn 2 đối tượng trị liệu.

Các ví dụ về một số loại hỗn hợp được đề cập ở trang tiếp theo, tiếp đó là mạng lưới chồng lên nhau cho phép mỗi loại hỗn hợp được nhận dạng.

## HAI THUỐC HƯỚNG VỀ MỘT ĐÍCH

Nhiều thuốc có mặt trong nhóm hợp chất ức chế HIV-protease. Các thuốc tác động đến cùng một đích trong chuỗi phản ứng tái tạo HIV thường được sử dụng cùng nhau để làm giảm khả năng HIV phát triển kháng thuốc bằng cách phát triển các biến thể. Việc điều trị bằng hai thuốc tấn công vào cùng một đích làm giảm cơ hội gia tăng các biến thể có hiệu lực, hoặc như trong ví dụ được thể hiện trên hình 38, giúp khắc phục trở ngại là có sự bắt đầu phát triển.

Hình 38: Hỗn hợp sử dụng hai thuốc PI và mục đích khi cứu chữa

WO2005058248A2 A METHOD OF TREATING HIV INFECTION IN ATAZANAVIR RESISTANT PATIENTS USING A COMBINATION OF ATAZANAVIR AND ANOTHER PROTEASE INHIBITOR	
<b>Bibliography</b>	
<b>DWPI Title ?</b>	Use of atazanavir or its salt and at least one other HIV protease inhibitor (e.g. ritonavir) for treating HIV infection, where the infecting HIV strain has become resistant to atazanavir
<b>DWPI Assignee/Applicant ?</b>	BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (BRIM-C) ; COLONNO R J (COLO-I) ; FRIBORG J (FRIB-I) ; ROSE R E (ROSE-I)
<b>Inventor ?</b>	COLONNO Richard J., US  FRIBORG JR. Jacques, US  ROSE Ronald E., US
<b>Publication Date (Kind Code) ?</b>	2005-06-30 (A2)
<b>DWPI Accession / Update ?</b>	2005-479195 / 200548
<b>Application Number / Date ?</b>	<a href="#">WO2004US41968A</a> / 2004-12-14
<b>Priority Number / Date / Country ?</b>	US2003529678P / 2003-12-15 / US US2003532746P / 2003-12-23 / US <a href="#">WO2004US41968A</a> / 2004-12-14 / US
<b>Abstract</b>	
<b>DWPI Abstract ?</b>	(WO2005058248A2)
<b>Novelty</b>	Treating HIV infection in a human patient, where the infecting HIV strain has become resistant to atazanavir, comprising administration of atazanavir (I) or its salt and at least one other HIV protease inhibitor (II), is new.
<b>Detailed Description</b>	An INDEPENDENT CLAIM is also included for enhancing the effectiveness of a second HIV protease inhibitor in treating HIV infection in a human patient whose HIV strain has become resistant to (I) or its salt, comprising administration of (I) or its salt, which is effective in maintaining the resistant strain, in combination with the second HIV protease inhibitor.
<b>Activity</b>	Anti-HIV.No biological data given.
<b>Mechanism</b>	HIV protease inhibitor.
<b>Use</b>	(I) and (II) are useful for treating HIV infection in human, where the infecting HIV strain is resistant to atazanavir. (claimed).
<b>Advantage</b>	(I) and (II) are effective in treating HIV infection, where the infecting strain is resistant to (I). The amount of (II) administered to the human patient in combination with (I) or its salt is less than the amount required in the absence of (I) (all claimed). (II) is a potent and effective antiretroviral. (I) is a potent inhibitor of HIV-1 protease.
<b>Technology Focus</b>	BIOLOGY - Preferred Method: The resistance is manifested by the existence of a signature mutation consisting of the Ile50Leu mutation in the HIV protease and the amount of (I) is sufficient to maintain the existence of the Ile50Leu mutation in the HIV protease. PHARMACEUTICALS - (II) is saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir or lopinavir.

## HAI THUỐC HƯỚNG TỚI CÁC ĐÍCH KHÁC NHAU

Cách khác để tấn công một tác nhân dạng như virus là tấn công ở các giai đoạn khác nhau của chu kỳ sống của virus, bao gồm sự tiếp nhận virus vào tế bào, sự bắt đầu của axit nucleic hoặc protein của virus vào các quá trình tái tạo, sao chép hoặc chuyển dịch mà chúng cần thiết, các protein tổ hợp virus như HIV proteaza, và các quá trình thoát ra khỏi tế bào. Các chất ức chế tích hợp ngăn ngừa sự tích hợp của các vùng mã hóa virus vào DNA của tế bào chủ. Trong ví dụ trên Hình 39, việc điều trị bằng chất ức chế tích hợp được thực hiện trong hỗn hợp với một chất ức chế nhằm đích khác, một trong số đó là HIV proteaza.

Hình 39: Hỗn hợp dùng cho nhiều đích

**WO2004062613A2 HIV INTEGRASE INHIBITORS**

### Bibliography

**DWPI Title ?**  
New amine derivatives are HIV integrase inhibitors useful to treat HIV infections

**Original Title ?**  
HIV INTEGRASE INHIBITORS

**Assignee/Applicant ?**  
Standardized: **SQUIBB BRISTOL MYERS CO,** **WALKER MICHAEL A,** **GULGEZE HATICE BELGIN,**  
**NAIDU NARASIMHULU B,** **SORENSEN MARGARET E,** **UEDA YASUTSUGU,**  
**MATISKELLA JOHN,**  
Original: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, US WALKER Michael A., US GULGEZE Hatice Belgin, US  
NAIDU Narasimhulu B., US SORENSON Margaret E., US UEDA Yasutsugu, US MATISKELLA John, US

**DWPI Assignee/Applicant ?**  
BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (BRIM-C); GULGEZE H B (GULG-I); MATISKELLA J (MATI-I); NAIDU N B (NAID-I); SORENSON M E (SORE-I); UEDA Y (UEDA-I); WALKER M A (WALK-I)

**Inventor ?**  
WALKER Michael A., US GULGEZE Hatice Belgin, US NAIDU Narasimhulu B., US SORENSON Margaret E., US UEDA Yasutsugu, US MATISKELLA John, US

**DWPI Inventor ?**  
GULGEZE H B; MATISKELLA J; NAIDU N B; SORENSON M E; UEDA Y; WALKER M A

**Publication Date (Kind Code) ?**  
2004-07-29 (A2)

**DWPI Accession / Update ?**  
2004-571400 / 200455

**Application Number / Date ?**  
[WO2004US642A](#) / 2004-01-12

**Priority Number / Date / Country ?**  
US2003439594P / 2003-01-13 / US  
[WO2004US642A](#) / 2004-01-12 / US

**Technology Focus**  
PHARMACEUTICALS - Preferred Composition: (I) is used to prepare a composition that further comprises a compound having anti-HIV activity (such as an HIV protease inhibitor, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, an HIV-entry inhibitor and/or an immunomodulator). The compound having anti-HIV activity is effective to inhibit the function of a target of HIV protease, a nucleoside reverse transcriptase, a non-nucleoside reverse transcriptase or HIV entry. The anti-HIV activity is administered prior to, after or simultaneously with (I). The anti-HIV activity is effective to inhibit the function of target in the HIV life cycle other than the HIV integrase.



Hình 41: Các sáng chế trích dẫn sáng chế hỗn hợp AIZ - tích hợp của Bristol Myers.

Số công bố	Chủ sở hữu/Chủ đơn	ATZ	Tên tóm lược - DWPI
US7115601B2	Bristol Myers Squibb		New spirocycle-substituted pyrimidinecarboxamides are HIV integrase inhibitors, useful for treating HIV infection and AIDS
WO2004062613A2	Bristol Myers Squibb		New amine derivatives are HIV integrase inhibitors useful to treat HIV infections
EP1756069A2	Bristol Myers Squibb		New spirocycle-substituted pyrimidinecarboxamides are HIV integrase inhibitors, useful for treating HIV infection and AIDS
WO2007064619A1	Bristol Myers Squibb		New bicyclic pyrimidinone derivatives useful for treating HIV infections and AIDS
WO2011046873A1	Bristol Myers Squibb		New 5-hydroxy-3H-pyridin-4-one compounds are HIV integrase inhibitors, useful for treating AIDS and HIV infection
WO2008154246A1	Bristol Myers Squibb		New pyrimidinone compounds used in the preparation of composition for treating HIV infections and acquired immune deficiency syndrome
US7820660B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives useful for the treatment of prevention of infection by HIV and for the treatment,
US7169780B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives useful for the treatment of prevention of infection by HIV and for the treatment,
US7459452B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives are HIV integrase inhibitors used for treating infection by HIV and AIDS
US7435734B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives useful for the treatment of prevention of infection by HIV and for the treatment,
US7232819B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives are HIV integrase inhibitors used for treating infection by HIV and AIDS
US7217713B2	Instituto Angeletti (Merck)		New dihydroxypyrimidine carboxamide derivatives useful for the treatment of prevention of infection by HIV and for the treatment,
WO2005070901A2	Gilead Sciences		New pyrimidyl phosphonate compounds useful as HIV integrase inhibitors for treatment of e.g. HIV infection, AIDS, AIDS-related complex
WO2005016911A1	Syrrix Inc		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders, rheumatoid
US7470700B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders, rheumatoid
US7550590B2	Takeda		New heterocyclic compounds are dipeptidyl peptidase IV inhibitors useful to treat e.g. type 2 diabetes mellitus, obesity, autoimmune
US7579357B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders, rheumatoid
US7687625B2	Takeda		New heterocyclic compounds are dipeptidyl peptidase IV inhibitors useful to treat e.g. type 2 diabetes mellitus, obesity, autoimmune
US7781584B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors, useful for treating e.g. diabetes, cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis,
US7790736B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders, rheumatoid
US7790734B2	Takeda		New heterocyclic derivatives are dipeptidyl peptidase IV inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders,
US7807689B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors, useful for treating e.g. diabetes, cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis,
US7872124B2	Takeda		New azaheteroaryl compounds are dipeptidyl peptidase IV inhibitors used for treating and preventing e.g. diabetes, obesity, organ
US7906523B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors, useful for treating e.g. diabetes, cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis,
US7723344B2	Takeda		New pyrimidine derivatives are dipeptidyl peptidase inhibitors useful to treat e.g. diabetes, cancer, autoimmune disorders, rheumatoid



## SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP CHỒNG LẤN ĐỂ TÌM HỒN HỢP QUAN TÂM

Bằng cách phân đoạn tập hợp thành các tập hợp con chồng lấn để giải quyết vấn đề này, có thể phát triển mạng lưới các tài liệu chồng lấn và cho phép người sử dụng tập trung vào các sáng chế bao gồm các vùng chồng lấn được quan tâm đặc biệt. Trên Hình 42, điều này đã được thực hiện đối với tập hợp Atazanavir. Các vùng có mức độ chồng lấn cao, như sử dụng các chất ức chế proteaza cùng với các chất ức chế enzym phiên bản ngược và các chất ức chế tích hợp được chú ý, khi tập trung vào bệnh viêm và ung thư. Mạng lưới này được tạo thành nhờ sử dụng một ứng dụng (Thomson Data Analyzer®) mà cho phép nhấp chuột trung cập vào các bản ghi quan tâm. Phụ lục Excel cho phép tập trung tương tự nhờ sử dụng phép lọc.

Hình 42: Sự chồng lấn giữa các loại đối tượng nhận dạng cơ của tập hợp chồng lấn.

LOẠI	Tên atazanavir được sử dụng																							
	Dị vòng	Tiền tổng hợp	Aspartyl hoặc Proteaza HIV	Hỗn hợp	Phản ứng phụ - Độc tính	Chất ức chế Proteaza ngoại trừ Atazanavir	Ritonavir	Cytochrome P 450	Enzym phiên mã ngược	Integraza	Chất ức chế dung hợp	Công thức	Sinh khả dụng - PK	Chất đồng phân lập thể	Tinh thể	Tự miễn - Viêm	Ung thư	U ác tính (Kaposi)	Thần kinh	IBD	Herpes	Virus viêm gan C	Chất ức chế Serine Proteaza	
Tên atazanavir được sử dụng	279	29	152	90	89	41	224	207	26	187	88	96	59	38	41	9	46	70	39	42	23	29	22	4
Dị vòng	199	162	34	62	23	41	37	19	68	50	20	24	20	52	6	50	58	18	35	23	13	36	11	
Tiền tổng hợp	851	225	249	111	170	140	54	295	190	94	106	84	215	36	235	259	84	178	97	48	109	38		
Aspartyl hoặc Proteaza HIV	316	114	41	104	87	23	183	100	62	39	51	89	16	55	72	8	36	3	6	8	6			
Hỗn hợp	397	61	127	106	37	191	94	61	52	36	74	14	80	133	20	47	28	30	56	21				
Phản ứng phụ - Độc tính	184	52	44	9	77	43	33	45	23	28	8	49	72	20	46	19	17	23	7					
Chất ức chế Proteaza ngoại trừ Atazanavir	318	264	44	179	86	98	57	45	28	5	33	70	35	36	21	25	36	19						
Ritonavir	264	44	179	86	98	57	45	28	5	33	70	35	36	21	25	36	19							
Cytochrome P450	84	12	14	10	17	31	12	2	10	23	1	8	6	7	29	17								
Enzym phiên mã ngược	469	194	153	66	32	95	10	85	117	59	67	26	38	45	8									
Integraza	262	112	43	18	33	9	14	31	26	32	8	12	16	3										
Chất ức chế dung hợp	162	36	11	15	2	15	26	22	25	14	20	11	1											
Công thức	197	59	22	25	39	63	28	43	18	14	17	7												
Sinh khả dụng - PK	129	20	19	14	25	4	16	7	3	16	8													
Chất đồng phân lập thể	248	6	81	83	23	76	19	11	25	4														
Tinh thể	53	6	9	4	4	2	2	0	0															
Tự miễn - Viêm	310	240	41	120	117	24	33	6																
Ung thư	394	57	118	100	42	45	22																	
U ác tính (Kaposi)	114	58	15	24	12	1																		
Thần kinh	228	50	12	14	3																			
IBD	131	18	19	1																				
Herpes	106	28	0																					
Virus viêm gan C	152	25																						
Chất ức chế Serine Proteaza	50																							

## **PHẦN 9: SỬ DỤNG CÁC HỆ THỐNG PHÂN LOẠI ĐỂ HỖ TRỢ VIỆC TRA CỨU**

Thay vì tìm kiếm hệ thống phân loại để cố gắng xác định mã phân loại khả dụng để trung vấn, thường có cách thú vị là sử dụng một tập hợp nhỏ, chính xác để xác định mã phân loại thực sự được các thẩm định viên sử dụng, dựa vào kinh nghiệm của các thẩm định viên để xác định xem phân loại nào mà các tài liệu có liên quan nhiều nhất. Mã phân loại được xác định theo cách này sau đó có thể được sử dụng để tra cứu mở rộng hơn kết hợp với các từ khóa, hoặc để giới hạn khoảng tập hợp không quan tâm để tạo ra tập hợp liên quan nhiều hơn. So sánh các phân loại sáng chế được thực hiện đối với các tập hợp nhỏ tài liệu mà gần nhất với sáng chế về hợp chất Atazanavir. Chú ý đối với tất cả các hệ thống phân loại là một vài hoặc thậm chí nhiều mã phân loại có thể được áp dụng cho cùng một sáng chế, bởi vì hầu hết các sáng chế liên quan đến một vài khía cạnh được bao vây bởi các mã phân loại khác nhau. Nếu chỉ có một mã phân loại duy nhất được sử dụng mà không giới hạn bằng từ khóa hoặc mã phân loại khác, kết quả truy xuất sẽ chứa nhiều sáng chế mà có một khía cạnh chung, nhưng theo cách khác có thể sẽ hoàn toàn khác nhau.

## HỆ THỐNG PHÂN LOẠI SÁNG CHẾ QUỐC TẾ VÀ CÁC HỆ THỐNG LIÊN QUAN

Mã IPC là hệ thống phân loại đường như được sử dụng rộng rãi nhất, vì chúng được áp dụng bất kể nước nộp đơn đầu tiên, và khả dụng rộng rãi trong các hệ thống tra cứu (11). Các vùng thuộc hai phần của hệ thống phân loại sáng chế quốc tế (IPC) là dễ thấy trong tập hợp (Hình 43). Phần C liên quan đến hóa học, và phần A liên quan đến thuốc. Mã hóa học của phần C đáng quan tâm được thành lập từ lâu (IPC phiên bản 2), và chúng được sử dụng trong toàn bộ khoảng thời gian phát triển Atazanavir. Ngược lại, mã phân loại kháng virus thuộc phần A được đưa vào muộn hơn nhiều và không bao vây toàn bộ khoảng thời gian của tập hợp<sup>12</sup>.

Hình 43: IPC có mức độ liên quan cao

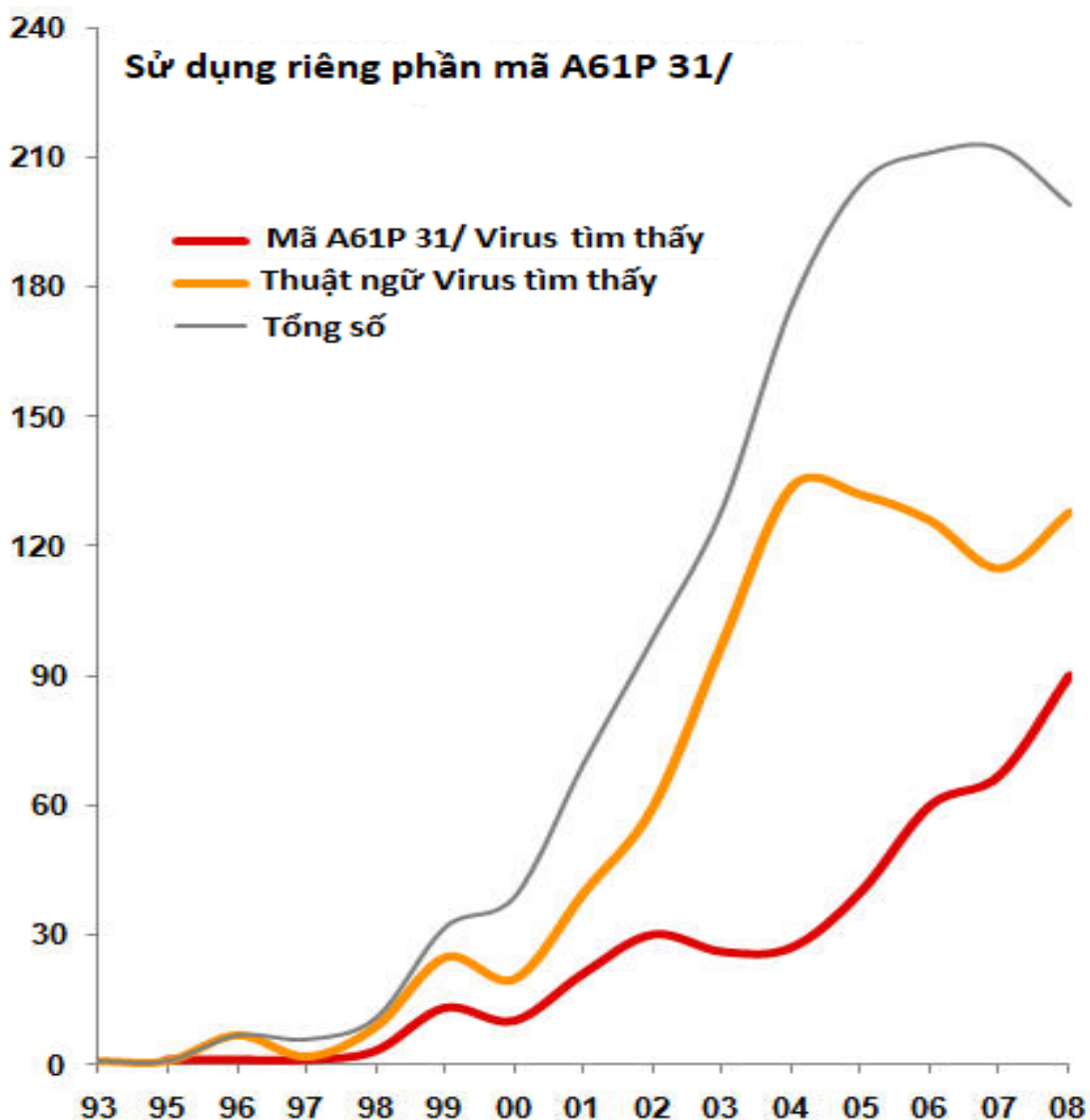
<b>C</b>	<b>SECTION C — CHEMISTRY; METALLURGY</b>
<b>C07</b>	<b>ORGANIC CHEMISTRY</b>
<b>C07D</b>	<b>HETEROCYCLIC COMPOUNDS [2]</b>
	<b>Heterocyclic compounds having only nitrogen as ring hetero atom [2]</b>
<b>C07D 213/00</b>	<b>Heterocyclic compounds containing six-membered rings, not condensed with other rings, with one nitrogen atom as the only ring hetero atom and three or more double bonds between ring members or between ring members and non-ring members [2]</b>
<b>C07D 213/02</b>	· having three double bonds between ring members or between ring members and non-ring members [2]
<b>C07D 213/04</b>	· · having no bond between the ring nitrogen atom and a non-ring member or having only hydrogen or carbon atoms directly attached to the ring nitrogen atom [2]
<b>C07D 213/24</b>	· · · with substituted hydrocarbon radicals attached to ring carbon atoms [2]
<b>C07D 213/36</b>	· · · · Radicals substituted by singly-bound nitrogen atoms (nitro radicals <b>C07D 213/26</b> ) [2]
<b>C07D 213/38</b>	· · · · · having only hydrogen or hydrocarbon radicals attached to the substituent nitrogen atom [2]
<b>C07D 213/40</b>	· · · · · Acylated substituent nitrogen atom [2]
<b>C07D 213/42</b>	· · · · · having hetero atoms attached to the substituent nitrogen atom (nitro radicals <b>C07D 213/26</b> ) [2]
<b>A</b>	<b>SECTION A — HUMAN NECESSITIES</b>
<b>A61</b>	<b>MEDICAL OR VETERINARY SCIENCE; HYGIENE</b>
<b>A61P</b>	<b>SPECIFIC THERAPEUTIC ACTIVITY OF CHEMICAL COMPOUNDS OR MEDICINAL PREPARATIONS [7]</b>
<b>A61P 31/00</b>	<b>Antiinfectives, i.e. antibiotics, antiseptics, chemotherapeutics [7]</b>
<b>A61P 31/12</b>	· Antivirals [7]
<b>A61P 31/14</b>	· · for RNA viruses [7]
<b>A61P 31/16</b>	· · · for influenza or rhinoviruses [7]
<b>A61P 31/18</b>	· · · · for HIV [7]

<sup>11</sup> <http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipc8/>

<sup>12</sup> Mặc dù việc sửa đổi phân loại vào năm 2005 liên quan đến việc áp dụng bị động mã phân loại mới vào tài liệu lưu trữ khi các đơn thành phần trong họ sáng chế đồng dạng tồn tại, mã phân loại A61P31/ thường chỉ ở một phần nhỏ các tài liệu trong phần sớm hơn của tập hợp Atazanavir

Việc sử dụng mã phân loại đặc hiệu HIV A61P 31/ không phải là tốt đối với phần sớm hơn của tập hợp. Trên Hình 44, sự xuất hiện của nó được so sánh với sự xuất hiện của thuật ngữ virus hoặc HIV ở tên sáng chế và bản tóm tắt, và hai dạng này lệch hướng ra khỏi nhau về cơ bản trước 2007. A01P 31/ không hoàn toàn vắng mặt trong giai đoạn sớm hơn (là kết quả của việc phân loại lại tài liệu lưu trữ, phổ biến mã phân loại của đơn đồng dạng muộn hơn mà được phân loại trực tiếp là A61P 31/).

Hình 44: Truy xuất mã phân loại A61P 31/ trong tập hợp



Bởi vì có ba hệ thống mã phân loại khác trên cơ sở hệ thống IPC, chúng được so sánh song song với nhau. Mã ECLA (phân loại châu Âu) dựa trên hệ thống IPC, nhưng chi tiết hơn nhiều. Mã ICO<sup>13</sup> (chỉ trong máy tính) là mã nội bộ được các thẩm định viên EPO áp dụng và sử dụng và chỉ xuất hiện trong các bản ghi điện tử. Chúng có mã của phần là kí tự alphabet lệch đi 10 kí tự so với dãy mã phân loại tiêu chuẩn (ví dụ: từ M đối với C). Cơ quan sáng chế Nhật Bản cũng có hệ thống phân loại của mình (mã FI) dựa trên IPC, nhưng

<sup>13</sup> Mã ICO nói chung không khả dụng ngoại trừ vài hệ thống độc quyền. Phần ICO được sử dụng trong báo cáo này nhờ sự cung cấp thông tin của Heiko Wongel từ Cơ quan Sáng chế Châu Âu.

đôi khi có sự khác nhau rất đáng kể. Hệ thống này chỉ được sử dụng đối với các tài liệu của Nhật Bản.

Bởi vì mã phân loại phần C nhất quán hơn trong suốt khoảng thời gian của tập hợp, các mã phân loại hóa học ở phía trên xuất hiện trong mỗi hệ thống phân loại được xếp hạng trong hệ thống đó, và các bản xếp hạng được gộp lại trong bảng được thể hiện trên Hình 45. Mã phân loại C07D 213/ (in đậm) có độ hoạt động nhiều nhất trong tất cả các hệ thống phân loại (IPC, ECLA, FI và ICO). Mã ICO được quan tâm đặc biệt bởi vì chúng chia nhỏ C07D 213/42 thành M07D 213/42C và M07D 213/42F (42F rất cụ thể với hợp chất dạng hydrazine, mã bao gồm Atazanavir).

Hình 45. Tóm lược mã phân loại được khảo sát – IPC, ECLA, ICO và JP FI

Nguồn mã	Mã (IPC, ECLA, ICO, JP FI)	Tỷ lệ sử dụng danh định	Nguồn mã	Mã (IPC, ECLA, ICO, JP FI)	Tỷ lệ sử dụng danh định	Nguồn mã	Mã (IPC, ECLA, ICO, JP FI)	Tỷ lệ sử dụng danh định
ICO	<b>M07C 102/08</b>		IPC-8	C07D 215/00		IPC-8	C07D 401/00	
IPC-8	<b>C07C 271/00</b>		IPC-8	C07D 231/00		IPC-8	C07D 401/04	
ECLA	<b>C07C 271/22</b>		IPC-8	C07D 239/00		ECLA	C07D 401/12	
JP FI	<b>C07C 271/22</b>		IPC-8	C07D 241/00		IPC-8	C07D 401/12	
ECLA	<b>C07C 275/24</b>		ECLA	C07D 241/12		ECLA	M07D 401/12	
JP FI	<b>C07C 275/24</b>		JP FI	C07D 241/12		IPC-8	C07D 405/00	
ECLA	<b>C07C 281/02</b>		ECLA	M07D 241/12C		ECLA	C07D 405/12	
ECLA	<b>C07C 281/04</b>		ECLA	C07D 257/04		IPC-8	C07D 405/12	
IPC-8	<b>C07C 311/00</b>		JP FI	C07D 257/04-E		ECLA	M07D 405/12	
JP FI	<b>C07C 311/06</b>		IPC-8	C07D 261/00		IPC-8	C07D 409/00	
IPC-8	<b>C07D 209/00</b>		ECLA	C07D 261/08		ECLA	C07D 409/12	
IPC-8	<b>C07D 211/00</b>		JP FI	C07D 261/08		ECLA	M07D 409/12	
IPC-8	<b>C07D 213/00</b>		ECLA	M07D 261/08		ECLA	C07D 409/14	
JP FI	<b>C07D 213/26</b>		IPC-8	C07D 277/00		ECLA	M07D 409/14	
ECLA	<b>C07D 213/42</b>		JP FI	C07D 277/28		IPC-8	C07D 413/00	
IPC-8	<b>C07D 213/42</b>		IPC-8	C07D 295/00		IPC-8	C07D 417/00	
JP FI	<b>C07D 213/42</b>		JP FI	C07D 303/36		IPC-8	C07D 417/12	
ICO	<b>M07D 213/42C</b>		IPC-8	C07D 307/00		IPC-8	C07D 417/14	
ICO	<b>M07D 213/42F</b>		JP FI	C07D 317/58		IPC-8	C07D 471/00	
JP FI	<b>C07D 213/48</b>		IPC-8	C07D 333/00		IPC-8	C07D 471/04	
JP FI	<b>C07D 213/53</b>		ECLA	C07D 333/20		ECLA	C07F 009/58G	
IPC-8	<b>C07D 213/56</b>		JP FI	C07D 333/20				
IPC-8	<b>C07D 213/75</b>		ECLA	M07D 333/20				
IPC-8	<b>C07D 213/81</b>		ECLA	C07D 333/34				
			ECLA	M07D 333/34				
			IPC-8	C07D 333/38				
			JP FI	C07D 333/58				

## HỆ THỐNG PHÂN LOẠI CỦA HOA KỲ

Hệ thống phân loại của Hoa Kỳ cũ hơn so với hệ thống mã phân loại quốc tế, và được tổ chức khác hoàn toàn. Toàn bộ là các số, và mỗi phân loại có nhiều phần mà được tổ chức theo thứ bậc, nhưng việc đánh số theo thứ bậc không được lồng ghét theo cách mà mã phân loại IPC phù hợp hơn. Điều này có nghĩa là sự liên quan một nhóm/phân nhóm với nhau không được xác định từ chính các số, mà chúng cần được nghiên cứu tỉ mỉ từng cái một nhờ sử dụng bản mô tả mã phân loại do Cơ quan Sáng chế và Nhãn hiệu Hoa Kỳ cung cấp.

Mã phân loại US thông thường được thấy trong các tập hợp hóa học con được thể hiện trên Hình 46. Nhưng số này sau khi định rõ phân loại (3 ký tự đầu tiên), không chuyển tải mối quan hệ thứ bậc. Mối quan hệ thứ bậc chỉ được chuyển tải bởi mức độ lùi vào trong hệ thống phân loại US sơ cấp, như được thể hiện bên Hình 47.

Hình 46. Mã phân loại US tìm thấy trong tập hợp hóa học đích

Nhóm/phân nhóm US	Số lượng	Mô tả
514/357	5	Six-member hetero ring with Nitrogen
424/465	4	Drugs: capsule improvement
546/332	3	Plural acyclic nitrogens bonded directly to the same carbon or single bonded directly to each other
546/329	2	Nitrogen attached indirectly to the six-membered hetero ring by nonionic bonding
564/148	2	Unsaturated hetero ring attached indirectly to the isoquinoline ring system by nonionic bonding
023/295R	1	Chem:Phys Proc:Crystallization
514/007	1	Lipids
514/019	1	Neoplasia
514/245	1	Nitrogen bonded directly to ring carbon of the hetero ring
514/2521	1	1,2 diazine attached directly or indirectly to an additional hetero ring by nonionic bonding
514/2634	1	Nitrogen bonded directly to ring carbon of the purine ring system (e.g., adenine, etc.)
514/2663	1	Chalcogen bonded directly to a ring carbon of the 1,3-diazine ring of the quinazoline ring system
514/269	1	Pyrimidines with chalcogen bonded directly to a ring carbon of said pyrimidine moiety
514/272	1	Nitrogen bonded directly to the 1,3-diazine at 2-position
514/313	1	Nitrogen, other than as nitro or nitroso, attached directly to the six membered hetero ring by nonionic bonding
514/337	1	The additional hetero ring is one of the cyclos in a polycyclo ring system
514/371	1	C=X bonded directly to the nitrogen which is bonded directly to the thiazole ring (X is chalcogen)
514/378	1	5-member ring 1,2-oxazoles (including hydrogenated)
514/415	1	The bicyclo ring system consists of the five-membered hetero ring and a benzene ring (e.g., indole, etc.)
514/469	1	Polycyclo ring system having the hetero ring as one of the cyclos

Hình 47. Ví dụ về tính thứ bậc phân loại đối với mã US 546/332

### CLASS 546, ORGANIC COMPOUNDS -- PART OF THE CLASS 532-570 SERIES

#### ORGANIC COMPOUNDS (CLASS 532, SUBCLASS 1)

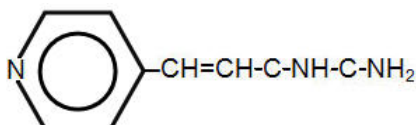
. HETEROCYCLIC CARBON COMPOUNDS CONTAINING A HETERO RING HAVING CHALCOGEN (I.E., OXYGEN, SULFUR, SELENIUM, OR TELLURIUM) OR NITROGEN AS THE ONLY RING HETERO ATOMS (Class 540, subclass 1)

1 .. Hetero ring is six-membered consisting of one nitrogen and five carbons:

329 ... Nitrogen attached indirectly to the six-membered hetero ring by nonionic bonding:

332 .... Plural acyclic nitrogens bonded directly to the same carbon or single bonded directly to each other:

Simple Example:



## MÃ CHỈ DẪN DERWENT

Mã chỉ dẫn DWPI là mã độc quyền được gắn vào các tóm tắt Derwent bằng các nhà biên tập có kinh nghiệm. Chúng khả dụng đối với người dùng các giao diện tra cứu khác nhau (Dialog, STN, Thomson Innovation). Hình 48 thể hiện mã chỉ dẫn DWPI xuất hiện với tần suất cao nhất trong tập hợp đích chính xác. Những phân loại cụ thể nhất được làm nổi bật. Các mã này có thứ bậc nhận biết được, và có xu hướng đưa các đối tượng được chia sẻ quan tâm gần nhất trong thứ bậc này, ví dụ mã B07-D04B đối với sản xuất hợp chất tiếp theo là B07-D04C đối với sử dụng hợp chất này. Trong hệ thống mã này, mã đối với thuốc kháng retrovirus (HIV) được đưa vào ở ngày sớm hơn so với trường hợp mã phân loại IPC.

Hình 48. Việc chọn lọc mã chỉ dẫn DWPI được khảo sát.

Số lượng	Mã hướng dẫn	Định nghĩa mã hướng dẫn
	B14-A02B1	Pharmaceutical activities -> Antimicrobials -> Antiviral [general] -> RNA viruses general and other -> Retrovirus
	B06-H	Heterocyclic fused ring -> Fused ring, general [general]
	B07-H	Heterocyclics, mononuclear -> Mononuclear heterocyclics [general]
	B14-D07C	Pharmaceutical activities -> Hormonal, antihormonal, enzyme inhibitors -> Antihydrolases general and other -> Antiproteases, antipeptide hydrolases general
	B14-A02	Pharmaceutical activities -> Antimicrobials -> Antiviral [general]
	B14-G01B	Pharmaceutical activities -> Drugs acting on the immune system -> Immunostimulant general and other -> Aids treatment
	B14-L06	Pharmaceutical activities -> Agonists/mimetics and antagonists/inhibitors not covered elsewhere -> Antagonist/inhibitor/antimetabolite general and other
	B10-A08	Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics -> Aromatics and cycloaliphatics (mono+bicyclic only), aliphatics - with rarer chemical groups -> Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only),
	B07-D04B	Heterocyclics, mononuclear -> Heterocyclics, mononuclear - sole hetero(s) nitrogen -> Pyridine [general] -> Pyridine (optionally substituted) production
	B07-D04C	Heterocyclics, mononuclear -> Heterocyclics, mononuclear - sole hetero(s) nitrogen -> Pyridine [general] -> Pyridine (optionally substituted) use
	B14-D06B	Pharmaceutical activities -> Hormonal, antihormonal, enzyme inhibitors -> HIV integrase inhibitor -> Antireverse transcriptase
	B14-C03	Pharmaceutical activities -> Anaesthetics and drugs relieving fever, inflammation and pain -> Antiinflammatory [general]
	B10-A10	Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics -> Aromatics and cycloaliphatics (mono+bicyclic only), aliphatics - with rarer chemical groups -> Sulphone, sulphoxide
	B14-H01	Pharmaceutical activities -> Anticancer drugs -> Anticancer general and other
	B10-A12C	Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics -> Aromatics and cycloaliphatics (mono+bicyclic only), aliphatics - with rarer chemical groups -> Carbamate [general] -> Carbamic acid
	B10-A19	Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics -> Aromatics and cycloaliphatics (mono+bicyclic only), aliphatics - with rarer chemical groups -> Hydrazine
	B10-D03	Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics -> Aldehydes and carboxylic amides [general] -> Carboxylic amides
	B14-D03	Pharmaceutical activities -> Hormonal, antihormonal, enzyme inhibitors -> Enzyme inhibitors general and other
	B04-B03D	Natural products (or genetically engineered), polymers -> Animal, microbiological and general extracts -> Nucleosides and nucleotides [general] -> Modified nucleosides
	B14-A02A7	Pharmaceutical activities -> Antimicrobials -> Antiviral [general] -> DNA viruses general and other -> Hepatitis C treatment

## PHẦN 10: TỔNG KẾT

Nghiên cứu được trình bày ở đây nhằm đề xuất lộ trình hữu ích để nghiên cứu bối cảnh sáng chế về thuốc được phê duyệt để điều trị một hoặc nhiều chỉ định. Bảng liệt kê dưới đây đưa ra tóm lược nhanh về các quy trình được trình bày.

1. Tìm hiểu lịch sử đặt tên thuốc.
2. Sử dụng tên lâm sàng chung để tạo ra tập hợp bao vây các giai đoạn sau của sự phát triển.
3. Sử dụng thông tin SPC, các mối liên kết trích dẫn, các hệ thống phân loại, và các cách tiếp cận khác để tìm ra sáng chế về hợp chất nền tảng và các sáng chế về hóa học của hợp chất.
4. Phân loại các dạng hoạt động trong lĩnh vực này bao gồm các chỉ định mới, các công thức cải tiến, các hỗn hợp với các kết quả cải thiện, các cải tiến về mặt tổng hợp và các yếu tố khác.
5. Phân tích sự phát triển của thuốc bởi các nhà nền tảng và các nhà cộng tác, nhờ sử dụng dòng thời gian, tiếp cận địa lý và các chỉ báo chất lượng mà có thể.
6. Phân tích sự phát triển bởi các nhà đóng góp vào lĩnh vực này nhờ sử dụng dòng thời gian, tiếp cận địa lý và các chỉ báo chất lượng, và so sánh giữa nhà nền tảng và các đối thủ cạnh tranh của họ.
7. Sử dụng sáng chế nền tảng được trích dẫn ở mức độ cao, nghiên cứu sự phát triển tiếp theo trong lĩnh vực này, bao gồm sự cải tiến thuốc gốc và cách sử dụng để điều trị trong chỉ định ban đầu, cũng như việc đạt đến hợp chất thế hệ thứ hai có các đặc tính mới hoặc tốt hơn, các chỉ định mới để sử dụng thuốc ban đầu, và các chỉ định mới để xử lý chuỗi phản ứng hóa sinh đích.





Thông tin chi tiết xin liên hệ với WIPO tại địa chỉ  
[www.wipo.int](http://www.wipo.int)

**World Intellectual Property Organization**

34, chemin des Colombettes

P.O. Box 18

CH-1211 Geneva 20

Switzerland

**Điện thoại :**

+4122 338 91 11

**Fax:**

+4122 733 54 28