



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

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

(11)



1-0023515

(51)⁷ A61K 31/5365; A61P 31/18; A61K
31/52

(13) B

(21) 1-2012-02514

(22) 24/01/2011

(86) PCT/US2011/022219 24/01/2011

(87) WO2011/094150 04/08/2011

(30) 61/298,589 27/01/2010 US

(45) 27/04/2020 385

(43) 26/11/2012 296A

(73) ViiV Healthcare Company (US)

Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709, USA

(72) UNDERWOOD, Mark Richard (US)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỖN HỢP CHỨA CHẤT ỨC CHẾ HIV INTERGRAZA ĐỂ PHÒNG NGỪA VÀ/HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM HIV VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỖN HỢP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất bao gồm chất ức chế HIV integraza và dược chất khác. Hỗn hợp này là hữu ích trong việc ức chế sự sao chép của HIV, phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm HIV, và trong việc điều trị AIDS và/hoặc ARC. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất bao gồm chất ức chế HIV integraza và được chất khác. Hỗn hợp này là hữu ích để ức chế sự sao chép HIV, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV và hữu ích trong việc điều trị AIDS và/hoặc phức hợp liên quan AIDS (ARC). Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa chất ức chế integraza HIV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus: HIV) là nguyên nhân gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS), là bệnh được đặc trưng bởi sự hủy hoại hệ thống miễn dịch, cụ thể là tế bào T CD4⁺, kèm theo sự nhạy cảm với bệnh nhiễm trùng cơ hội, và tiền thân của nó phức hợp liên quan AIDS (AIDS-related complex: ARC), là hội chứng được đặc trưng bởi triệu chứng, chẳng hạn như bệnh lý hạch toàn thân kéo dài, sốt và giảm cân. HIV là retrovirus; sự chuyển hóa của ARN của nó thành ADN được thực hiện nhờ tác dụng của enzym phiên mã ngược transcriptaza. Hợp chất ức chế chức năng của enzym phiên mã ngược transcriptaza sẽ ức chế sự sao chép của HIV ở tế bào bị nhiễm. Hợp chất này là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV ở người.

Ngoài CD4, HIV cần có đồng thụ thể để xâm nhập vào tế bào đích. Thụ thể chemokine hoạt động cùng với CD4 để làm đồng thụ thể cho HIV. Thụ thể chemokine CXCR4 và CCR5 đã được nhận diện là đồng thụ thể chính của HIV-1. CCR5 hoạt động như một đồng thụ thể chính cho sự dung hợp và xâm nhập của HIV nhiệt đới-đại thực bào vào tế bào chủ. Thụ thể chemokine này được cho là đóng vai trò thiết yếu trong việc thiết lập và gieo rắc tình trạng nhiễm HIV. Do đó, chất đối vận CCR5 được cho là hữu ích để làm chất điều trị có tác dụng chống HIV.

Như trong trường hợp một số retrovirus khác, HIV mã hóa sự sản xuất proteaza, proteaza này thực hiện sự cắt sau dịch mã polypeptit tiền chất trong quy trình cần thiết cho sự tạo thành virion gây nhiễm. Sản phẩm gen này bao gồm pol mã hóa ADN

polymeraza phụ thuộc ARN virion (enzym phiên mã ngược), endonucleaza, HIV proteaza, và gag mã hóa protein lõi của virion.

Một hướng tập trung thiết kế kháng virus là để tạo ra hợp chất ức chế sự hình thành virion gây nhiễm bằng cách cản trở việc xử lý tiền chất polyprotein virus. Việc xử lý protein tiền chất này cần hoạt động của proteaza được mã hóa bởi virus, proteaza này là cần thiết cho việc sao chép. Tác dụng chống virus của việc ức chế proteaza HIV đã được chứng minh bằng cách sử dụng chất ức chế peptidyl.

Bước được yêu cầu trong sao chép HIV ở tế bào T ở người là việc gắn gen bởi integraza được mã hóa bởi virus của ADN tiền virus vào bộ gen tế bào chủ. Sự tích hợp này được cho là được gián tiếp gây ra bởi integraza trong quy trình bao gồm lắp ráp phức hợp protein nhân bền vững vào trình tự ADN virus, cắt hai nucleotit từ đầu cùng 3' của ADN tiền virus tuyến tính và liên kết đồng hóa trị đầu cùng 3' OH bị lõm vào của ADN tiền virus tại vị trí cắt luân phiên được tạo ra ở vị trí đích chủ. Quá trình tổng hợp phục hồi khoảng trống tạo thành có thể được thực hiện bằng enzym tế bào. Chất ức chế HIV integraza có thể là hữu ích trong việc điều trị AIDS và ức chế sự sao chép virus.

Việc sử dụng hỗn hợp chứa hợp chất điều trị trong việc điều trị bệnh nhiễm HIV và tình trạng liên quan có thể dẫn đến tác dụng chống virus hữu hiệu, giảm độc tính, làm chậm tiến trình kháng thuốc và tăng hiệu quả của thuốc. Hỗn hợp được sử dụng ở đơn vị liều đơn có thể làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân vì số lượng viên thuốc giảm và lịch sử dùng thuốc được đơn giản hóa. Tuy nhiên, không phải tất cả các hợp chất đều thích hợp để sử dụng kết hợp. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính khả thi của việc kết hợp bao gồm tính không ổn định hóa học của hợp chất, kích thước đơn vị liều, hiệu lực của tác dụng đối vận hoặc cộng hợp đơn thuần của hợp chất kết hợp và khó đạt được dạng bào chế thích hợp.

Do đó, đang có nhu cầu về việc phát hiện được chất thích hợp để sử dụng trong hỗn hợp và được phẩm khả thi để điều trị bệnh nhiễm HIV. Do hiệu quả và hồ sơ dược động học của chúng nên chất ức chế HIV integraza là thành phần thích hợp trong liệu pháp điều trị kết hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất bao gồm chất ức chế HIV integraza và dược chất khác. Hỗn hợp này là hữu ích trong việc ức chế sự sao chép HIV, việc phòng

ngừa và/hoặc điều trị nhiễm HIV, và trong việc điều trị AIDS và/hoặc ARC. Sáng chế cũng mô tả được phẩm chứa chất ức chế HIV integrase.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

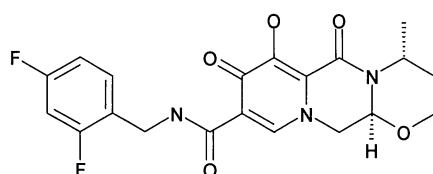
Fig. 1 mô tả tác dụng ức chế HIV-1_{III}B bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với abacavir (ABC).

Fig. 2 mô tả tác dụng ức chế HIV-1_{III}B bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với efavirenz (EFV).

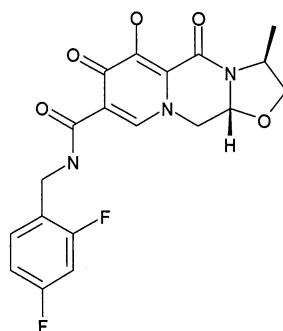
Fig. 3 mô tả tác dụng ức chế HIV-1_{III}B bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với lopinavir (LPV).

Mô tả chi tiết sáng chế

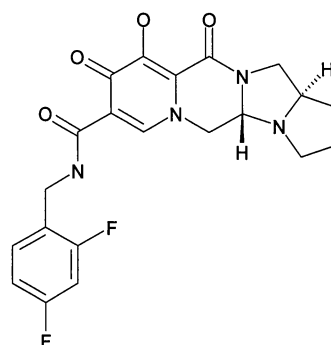
Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III) sau:



(I)



(II)



(III)

hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit (NRTI), chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosit (NNRTI), chất ức chế proteaza, chất đối vận CCR5, chất đối vận CXCR4, chất ức chế dung hợp, chất ức chế hoàn thiện và chất ức chế integraza.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, AIDS+ và tình trạng liên quan đến AIDS bằng cách sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III) và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit (NRTI), chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosit (NNRTI), chất ức chế proteaza, chất đối vận CCR5, chất đối vận CXCR4, chất ức chế dung hợp, chất ức chế hoàn thiện và chất ức chế integraza.

Hợp chất có công thức (I) còn được biết là GSK1349572. Tên hóa học của hợp chất có công thức (I) là (4R, 12aS)-N-[2,4-diflophenyl)metyl]-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-2H-pyrido [1',2':4,5]pyrazino [2,1-b] [1,3] oxazin-9-carboxamit.

Tên hóa học của hợp chất có công thức (II) là (3S, 11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-oxazolo [3,2-a] pyrido [1,2-d] pyrazin-8-carboxamit.

Tên hóa học của hợp chất có công thức (III) là (4aS,13aR)-N-[2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido [1,2-a]pyrolo[1',2':3,4,]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit.

Thuật ngữ “chất mang hoặc tá dược được dụng” chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể được sử dụng cho bệnh nhân, cùng với hợp chất theo sáng chế, và không ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của chúng và không gây độc khi được sử dụng ở liều đủ để phân phối lượng có tác dụng điều trị của chất chống virus.

Thuật ngữ “điều trị” theo sáng chế chỉ việc làm giảm triệu chứng của một rối loạn cụ thể ở bệnh nhân, hoặc cải thiện chỉ số có thể xác định được liên quan đến một rối loạn cụ thể, và có thể bao gồm việc ngăn chặn các triệu chứng tái phát ở bệnh nhân không có triệu chứng bệnh, chẳng hạn như bệnh nhân nhiễm virus tiềm tàng. Việc điều

trị có thể bao gồm phòng ngừa, có nghĩa là ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng này ở bệnh nhân. Theo sáng chế, thuật ngữ “bệnh nhân” chỉ động vật có vú, bao gồm người.

Theo sáng chế, thuật ngữ “đối tượng” chỉ bệnh nhân, động vật hoặc mẫu sinh học.

Muối được dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối thu được từ axit và bazơ hữu cơ và vô cơ được dụng. Ví dụ về axit thích hợp bao gồm axit hydrocloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicyclic, succinic, tolen-p-sulfonic, tartaric, axetic, xitric, metansulfonic, etansulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalen-2-sulfonic và benzensulfonic. Các axit khác, chẳng hạn như, oxalic, mặc dù không ở dạng được dụng của chúng, có thể được sử dụng trong việc điều chế muối hữu ích làm chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và muối cộng axit được dụng của chúng. Muối thu được từ bazơ thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm (ví dụ như, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ như, magie), amoni, NW_4^+ (trong đó W là C_{1-4} alkyl) và muối amin khác. Muối tốt hơn là muối natri.

Muối của hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng quy trình được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ như, việc xử lý hợp chất theo sáng chế bằng bazơ hoặc axit thích hợp trong dung môi thích hợp có thể tạo ra muối tương ứng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virus, ví dụ như, nhiễm HIV, ở người bao gồm việc sử dụng cho người lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III) hoặc muối được dụng của nó kết hợp với một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit (NRTI), chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosit (NNRTI), chất ức chế proteaza, chất đối vận CCR5, chất đối vận CXCR4, chất ức chế dung hợp, chất ức chế hoàn thiện, và chất ức chế integraza. Hỗn hợp này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt.

Hợp chất có công thức (I), (II) và (III) là đặc biệt thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm HIV và tình trạng liên quan. Điều trị ở đây có thể được hiểu theo nghĩa rộng là phòng ngừa cũng như điều trị tình trạng nhiễm đã có sẵn, triệu chứng, và tình

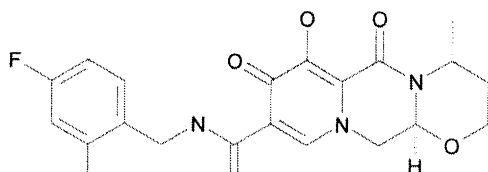
trạng lâm sàng kèm theo, chẳng hạn như phức hợp liên quan AIDS (ARC), sacôm Kaposi và chứng mất trí do AIDS.

Liệu pháp kết hợp bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và chất có tác dụng dược lý khác. (Các) thành phần hoạt tính và chất có tác dụng dược lý có thể được sử dụng đồng thời (nghĩa là cùng lúc) trong cùng một chế phẩm hoặc trong nhiều chế phẩm khác nhau hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ. Lượng của (các) thành phần hoạt tính và (các) chất có tác dụng dược lý và việc sắp xếp thời gian sử dụng tương đối sẽ được lựa chọn để đạt được hiệu quả điều trị kết hợp mong muốn.

Ví dụ về được chất này bao gồm, chất hữu hiệu để điều trị tình trạng nhiễm virus hoặc tình trạng kèm theo. Trong số các chất này có chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleotit, axyclic nucleosit phosphonat, ví dụ như, axit (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-metoxypopyl) xytosin (HPMPC), [[[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)etoxymetyl]phosphinyliden]bis(oxymetylen)-2,2-dimetyl propanoic, (bis-POM) PMEA, adefovir dipivoxil), adefovir, axit [[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metyletoxy]metyl] phosphonic (tenofovir), tenofovir disoproxil fumarat, và bis-(isopropoxycarbonyloxymetyl)este (bis-POC-PMPA) của axit (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metyletoxy]metyl]phosphonic; chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit, ví dụ như, 3'-azido-3'-deoxythymidin (AZT, zidovudin), 2',3'-dideoxyxytidin (ddC, zalcitabin), 2',3'-dideoxyadenosin, 2',3'-dideoxyinosin (ddI, didanosin), 2',3'-didehydrothymidin (d4T, stavudin), (-)-cis-1-(2-hydroxymetyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-xytosin (lamivudin), cis-1-(2-(hydroxymetyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-5-floxytosin (FTC, emtricitabin), (-)-cis-4-[2-amino-6-(xyclo-propylamino)-9H-purin-9-yl]-2-xyclopenten-1-metanol (abacavir), fozivudin tidoxil, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, apricitabin, và festinavir (OBP-601); chất ức chế proteaza, ví dụ như, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, brecanavir, palinavir, lasinavir, TMC-310911, DG-17, PPL-100, và SP1-256; chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosit (NNRTIs), ví dụ như, nevirapin, delavirdin, efavirenz, GSK2248761 (IDX-12899), lersivirin (UK-453,061), rilpivirin (TMC-278), etravirin, lovirit, immunocal, oltipraz, capravirin, và RDEA-806; chất ức chế integraza, ví dụ như, raltegravir, elvitegravir, và JTK-656; CCR5 và/hoặc chất đối vận CXCR4, ví dụ như,

maraviroc, vicriviroc (Sch-D), TBR-652 (TAK-779), TAK-449, PRO-140, GSK706769, và SCH-532706; chất ức chế dung hợp, ví dụ như, enfuvirtit (T-20), T-1249, PRO-542, ibalizumab (TNX-355), BMS-378806 (BMS-806), BMS-488043, KD-247, chất ức chế 5-Helix, và chất ức chế gắn HIV; chất ức chế hoàn thiện, ví dụ như, bevirimat (PA-344 và PA-457).

Sáng chế mô tả hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối được dụng của nó, và abacavir hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

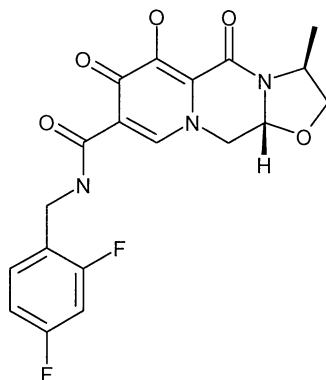
Sáng chế mô tả hỗn hợp để sử dụng trong việc điều trị nhiễm HIV chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và abacavir hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả hỗn hợp để sử dụng trong việc điều trị nhiễm HIV chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

Sáng chế mô tả dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất mang được dụng của chúng.

Sáng chế mô tả dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir cùng với chất mang được dụng.

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II)



(II)

hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir.

Sáng chế cũng mô tả hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ abacavir, efavirenz, và lopinavir. Sáng chế mô tả hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

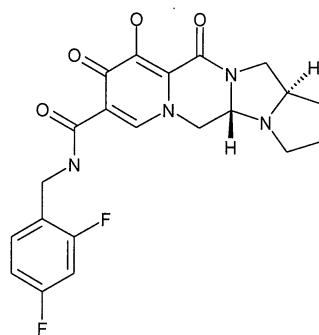
Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng, hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm abacavir, efavirenz, và lopinavir. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

Sáng chế mô tả được phẩm chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm: lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir cùng với chất mang được dụng.

Sáng chế mô tả được phẩm chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm: abacavir, efavirenz, và lopinavir, cùng với chất mang được dụng. Sáng chế mô tả được phẩm chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir cùng với chất mang được dụng.

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (III)



(III)

hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir.

Sáng chế cũng mô tả hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ abacavir, efavirenz, và lopinavir. Sáng chế cũng mô tả hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng, hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm abacavir, efavirenz, và lopinavir. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir.

Sáng chế mô tả dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm: lamivudin, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirin, lopinavir, fosamprenavir, và atazanavir cùng với chất mang được dụng.

Sáng chế mô tả dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều được chất được chọn từ nhóm bao gồm: abacavir, efavirenz, và lopinavir, cùng với chất mang được dụng. Sáng chế mô tả dược phẩm chứa hợp chất

có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, và abacavir cùng với chất mang được dụng.

Sáng chế mô tả hỗn hợp và được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó muối được dụng của hợp chất có công thức (I) là muối natri.

Sáng chế mô tả hỗn hợp và được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó abacavir là ở dạng muối được dụng, ví dụ như, abacavir hemisulfat.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị như được mô tả trên đây, trong đó đối tượng này là người.

Sáng chế mô tả hỗn hợp, và được phẩm như được mô tả trên đây trong đó hỗn hợp này được sử dụng lần lượt.

Sáng chế mô tả hỗn hợp, và được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó hỗn hợp này được sử dụng đồng thời hoặc cùng một lúc.

Hợp chất có công thức (I), (II), và (III) có thể được điều chế theo quy trình mô tả trong WO 2006/116764, US. 61/193,634 (WO 2010/068253) hoặc 61/193,636 (WO 2010/068262).

Abacavir có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,034,394; US 5,089,500; US 6,294,540; US 5,641,889; US 5,840,990; US 5,919,941; US 5,808,147; US 6,392,085; US 6,448,403; US 5,917,041; US 6,087,501; US 5,917,042; US 6,555,687; US 6,552,193; US 6,870,053; US 6,294,540; US 6,340,587; hoặc US 6,646,125.

Lamivudin có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,047,407; US 7,119,202; US 5,905,082; US 5,696,254; US 5,663,320; US 5,693,787; US 6,051,709; hoặc US 6,329,522.

Tenofovir có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,922,695; US 5,935,946; US 5,977,089; US 6,043,230; US 6,069,249.

Efavirenz có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,519,021; US 5,663,169; US 5,811,423; US 6,555,133; US 6,639,071; hoặc US 6,939,964.

GSK2248761 có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 7,534,809.

Lersivirin có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 7,109,228.

Lopinavir có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,914,332.

Fosamprenavir có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 6,436,989; US 6,514,953; hoặc US 6,281,367.

Atazanavir có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong US 5,849,911 hoặc US 6,087,383.

Dược chất của hỗn hợp này có thể được điều chế theo quy trình đã được công bố hoặc theo quy trình bất kỳ được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được bào chế thành chế phẩm cùng với một hoặc nhiều dược chất. Chế phẩm này có thể là dược phẩm, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) một hoặc nhiều dược chất, và chất mang, tá dược và chất dẫn dược dụng. Trong một phương án, chế phẩm này chứa lượng hỗn hợp theo sáng chế hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus, ví dụ như, nhiễm HIV, trong mẫu sinh học hoặc ở bệnh nhân. Trong một phương án khác, hỗn hợp theo sáng chế và dược phẩm của chúng, chứa lượng hỗn hợp theo sáng chế hữu hiệu để ức chế sự sao chép virus hoặc để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus hoặc bệnh hoặc rối loạn, ví dụ như, nhiễm HIV, và chất mang, tá dược hoặc chất dẫn dược dụng, có thể được bào chế để sử dụng cho bệnh nhân, ví dụ như, để sử dụng theo đường miệng.

Sáng chế mô tả hỗn hợp theo sáng chế để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ như để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus, ví dụ như, nhiễm HIV và tình trạng kèm theo. Hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu ích để điều trị AIDS và tình trạng lâm sàng liên quan, chẳng hạn như phức hợp liên quan AIDS (ARC), bệnh lý hạch toàn thân kéo dài (PGL), sacôm Kaposi, xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, bệnh thần kinh liên quan đến AIDS chẳng hạn như phức hợp sa sút do AIDS, đa xơ cứng hoặc chứng giật yếu cơ chân nhiệt đới, bệnh dương tính với kháng thể kháng HIV và dương tính với HIV, bao gồm tình trạng bệnh này ở bệnh nhân không có triệu chứng bệnh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hỗn hợp để điều trị hoặc phòng ngừa triệu chứng hoặc tác động của tình trạng nhiễm virus ở bệnh nhân bị nhiễm, ví dụ như, động vật có vú, bao gồm người, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân

lượng hữu hiệu điều trị của hỗn hợp theo sáng chế. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, tình trạng nhiễm virus là nhiễm retroviral, cụ thể là nhiễm HIV.

Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế để sản xuất thuốc để sử dụng đồng thời (cùng một lúc) hoặc lần lượt cho đối tượng để điều trị nhiễm virus, cụ thể là nhiễm HIV.

Sáng chế còn đề xuất hỗn hợp để điều trị tình trạng lâm sàng ở bệnh nhân, ví dụ như, động vật có vú bao gồm người mắc tình trạng lâm sàng này bao gồm bệnh đã được mô tả trên đây, phương pháp này bao gồm điều trị cho bệnh nhân này lượng hữu hiệu điều trị của hỗn hợp theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bất kỳ đã đề cập trên đây.

Hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng với chất được biết là ức chế hoặc làm giảm sự chuyển hóa hợp chất, ví dụ như, ritonavir. Theo đó, sáng chế mô tả hỗn hợp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh như được mô tả trên đây bằng cách sử dụng hỗn hợp theo sáng chế kết hợp với chất ức chế chuyển hóa. Hỗn hợp này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt.

Nói chung, liều thích hợp cho mỗi trong số các tình trạng đã đề cập trên đây nằm trong khoảng từ 0,01 đến 250mg cho mỗi kilogram thể trọng của người nhận (ví dụ như, người) mỗi ngày, trong khoảng từ 0,1 đến 100mg mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày; trong khoảng từ 1 đến 30mg mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày; trong khoảng từ 0,5 đến 20mg mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả khối lượng của các thành phần hoạt tính được tính toán dưới dạng hợp chất mẹ có công thức (I), (II), hoặc (III) và các dược chất khác. Với muối của chúng, khối lượng này tăng lên tương ứng. Liều mong muốn có thể có mặt ở dạng một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều liều nhỏ được sử dụng cách nhau khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Trong một số trường hợp liều mong muốn có thể được chỉ định vào ngày khác. Các liều nhỏ này có thể được sử dụng ở dạng liều đơn vị, ví dụ như, chứa từ 1 đến 2000mg; 5 đến 500mg; 10 đến 400mg, 20 đến 300mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Hỗn hợp có thể được sử dụng để đạt được nồng độ huyết tương đỉnh của mỗi thành phần hoạt tính.

Mặc dù thành phần hoạt tính có thể được sử dụng riêng rẽ, nhưng tốt hơn là dưới dạng dược phẩm. Chế phẩm theo sáng chế chứa thành phần hoạt tính, như được xác định

trên đây, cùng với một hoặc nhiều chất mang được dụng của chúng và một hoặc nhiều được chất bổ sung. Mỗi chất mang phải là được dụng theo nghĩa là tương thích với thành phần khác của chế phẩm này và không gây hại cho bệnh nhân.

Dược phẩm bao gồm chế phẩm thích hợp để sử dụng bằng đường miệng, đường trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm qua da, miệng và dưới lưỡi), âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, và trong dịch kính). Chế phẩm này có thể ở dạng liều đơn vị để thuận tiện và có thể được bào chế bằng quy trình bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Quy trình này thể hiện dấu hiệu kỹ thuật khác của sáng chế và bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính với chất mang, chất mang này cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nhìn chung, chế phẩm này được bào chế bằng cách cho thành phần hoạt tính kết hợp đồng nhất và mật thiết với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai và sau đó, nếu cần, tạo thành sản phẩm.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm như được đề cập trên đây trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và được chất khác được trình bày riêng biệt với nhau dưới dạng kit của các thành phần.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da có thể được trình bày dưới dạng miếng dán riêng biệt được làm cho thích hợp để duy trì sự tiếp xúc mật thiết với biểu bì của người nhận trong một khoảng thời gian dài. Miếng dán này chứa hợp chất 1) trong dung dịch nước, tùy ý được đệm hoặc 2) được hòa tan và/hoặc phân tán trong chất dán hoặc 3) được phân tán trong polyme. Nồng độ thích hợp của hoạt chất này là khoảng từ 1% đến 25%, tốt hơn là khoảng 3% đến 15%. Như một khả năng cụ thể, hoạt chất này có thể được phân phối từ miếng dán bằng electrotransport hoặc điện chuyển ion như được mô tả chung trong Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng bằng đường miệng có thể được trình bày dưới dạng đơn vị riêng biệt, chẳng hạn như, viên nang, viên nhộng hoặc viên nén, mỗi viên chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính; dưới dạng bột hoặc hạt, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng nước hoặc không phải nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Thành phần hoạt tính này cũng có thể được trình bày dưới dạng tiêm truyền, gây tê hoặc miếng dán.

Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trong máy thích hợp thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do, chẳng hạn như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với chất dính (ví dụ như, povidon, gelatin, hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng, chất bảo quản, chất gây rã (ví dụ như, tinh bột natri glycolat, povidon liên kết chéo, natri carboxymetyl xenluloza liên kết chéo) chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đúc có thể được bào chế bằng cách đúc hỗn hợp chứa hợp chất đã được nghiền thành bột đã được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trong máy thích hợp. Viên nén có thể tùy ý được bao hoặc được khắc và có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc giải phóng kiểm soát thành phần hoạt tính trong đó bằng cách sử dụng, ví dụ như, hydroxypropylmetyl xenluloza với nhiều tỉ lệ phần trăm khác nhau để tạo ra profil giải phóng mong muốn. Viên nén có thể tùy ý được cung cấp với màng bao tan trong ruột, để tạo ra sự giải phóng từng phần trong ruột mà không phải là dạ dày.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng khu trú trong miệng bao gồm viên hình thoi chứa thành phần hoạt tính trong nền có mùi thơm, thường là sucroza và acacia hoặc tragacanth; viên hình thoi chứa thành phần hoạt tính trong nền trơn, chẳng hạn như gelatin và glycerin, hoặc sucroza và acacia; và nước súc miệng chứa thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng thích hợp.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong âm đạo có thể được trình bày dưới dạng thuốc đặt âm đạo, băng vệ sinh, kem, gel, bột nhão, bột hoặc dạng xịt. Dược phẩm có thể chứa ngoài thành phần hoạt tính, các chất mang như được biết trong lĩnh vực này là thích hợp.

Dược phẩm để sử dụng trong trực tràng có thể được trình bày dưới dạng viên thuốc dẫn với chất mang thích hợp chứa, ví dụ như, bơ cacao hoặc salixylat hoặc các nguyên liệu khác thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Viên thuốc đạn có thể được tạo ra một cách thuận lợi bằng cách trộn hỗn hợp hoạt chất với chất mang đã được làm mềm hoặc làm tan chảy, sau đó làm lạnh và tạo thành trong khuôn.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm tĩnh mạch đẳng trương có nước hoặc không có nước, dung dịch này có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm khuẩn và chất tan mà làm cho dược phẩm này đẳng trương với máu của bệnh nhân; và huyền phù tĩnh mạch có nước hoặc không có nước mà

có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc; và liposom hoặc hệ vi hạt mà được thiết kế để đưa hợp chất này vào thành phần của máu hoặc một hoặc nhiều cơ quan. Dược phẩm này có thể được trình bày trong đồ bao gói được dán kín liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ như, ống tiêm và lọ thủy tinh, và có thể được bảo quản ở điều kiện đông khô chỉ cần bổ sung thêm chất mang lỏng tiệt trùng, ví dụ như nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và huyền phù tiêm được bào chế ngay lúc dùng có thể được bào chế từ bột tiệt trùng, hạt và viên nén thuộc loại đã được mô tả trước.

Dược phẩm liều đơn vị bao gồm dược phẩm chứa liều hàng ngày hoặc phân liều hàng ngày chứa thành phần hoạt tính, như được trích dẫn trên đây, hoặc một tỉ lệ thích hợp của nó.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng gói cho bệnh nhân chứa một hoặc nhiều liều trình điều trị ở dạng gói đơn, ví dụ như, gói vỉ. Cần hiểu rằng việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế bằng một gói cho bệnh nhân duy nhất, hoặc gói cho bệnh nhân chứa mỗi chế phẩm, là dấu hiệu kỹ thuật bổ sung của sáng chế.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được đề cập cụ thể trên đây, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất khác thông thường trong lĩnh vực này thuộc loại dược phẩm được yêu cầu, ví dụ như, chất thích hợp để sử dụng bằng đường miệng có thể bao gồm chất khác như chất làm ngọt, chất làm đặc và chất tạo mùi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Hoạt tính sinh học

Thử nghiệm

Quy trình

Hoạt tính chống virus HIV được đo bằng quy trình đo máu dựa vào tetrazolium trong dòng tế bào MT-4 được biến nạp virus bạch cầu tế bào T người (HTLV-1). Phần phân ước chứa hợp chất thử nghiệm được pha loãng dọc theo đĩa thử nghiệm chủ lỗ sâu, trong môi trường (RPMI 1640, 10% thể tích/thể tích huyết thanh thai bò (fetal bovine serum: FBS), và 10µg/mL gentamixin), ở nồng độ cao hơn xấp xỉ 40 lần so với nồng độ thử nghiệm cuối cùng. Dung dịch pha loãng theo dãy được điều chế với tỉ lệ 1:2 hoặc 1:3.16. Chất ức chế HIV được pha loãng theo chiều ngang đĩa thử nghiệm chủ, cũng với nồng độ cao hơn xấp xỉ 40 lần so với nồng độ thử nghiệm cuối cùng. Phần phân ước nhỏ của cả hợp chất được pha loãng theo chiều dọc và chiều ngang được kết hợp trong đĩa

con bằng cách sử dụng hệ thống pipet 96 lỗ tự động (RapidPlate-96, Zymark Corp.). Dung dịch pha loãng kiểu bàn cờ đám được sắp xếp sao cho mọi nồng độ của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm khi có mặt và vắng mặt mọi nồng độ của chất ức chế HIV. Thử nghiệm tác dụng chống HIV được thực hiện trong thử nghiệm bộ ba, hoặc nhiều hơn, của mỗi hỗn hợp. Tế bào MT-4 sinh trưởng theo hàm mũ được thu gom và được ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút trong máy ly tâm Jouan (Model CR 4 12). Hạt tế bào được tạo huyền phù lại trong môi trường mới (RPMI 1640, 20% thể tích/thể tích FBS, 20% thể tích/thể tích IL-2, và 10µg/mL gentamixin) đến mật độ là $1,25 \times 10^6$ tế bào/ml. Các phần phân ước tế bào được gây nhiễm bằng cách bổ sung HIV-1 (chủng IIIB) đã pha loãng để tạo ra liều nhân nhiễm (MOI) là 73 pfU mỗi 1×10^4 tế bào. Phần phân ước tế bào tương tự được pha loãng bằng môi trường để tạo ra đối chứng giả nhiễm. Sự gây nhiễm tế bào được cho phép tiếp tục trong 1 giờ ở 37 °C trong máy ủ môi trường nuôi cấy mô với khí quyển 5% CO₂ được làm ẩm. Sau 1 giờ ủ, huyền phù virut/tế bào được bổ sung vào mỗi lỗ của các đĩa chứa các hợp chất đã được pha loãng trước. Sau đó, các đĩa được đặt vào máy ủ nuôi cấy mô với 5% CO₂ đã được làm ẩm trong 5 ngày. Vào cuối giai đoạn ủ, 40µl chất phản ứng CellTiter 96 MTS (Promega no. G3581) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa ủ. Các đĩa được ủ ở 37 °C trong 2 đến 3 giờ để cho phép phát triển màu. O.D. được đo ở 492nm bằng cách sử dụng máy đọc độ hấp thụ vi đĩa (Tecan no. 20-300).

Virut được sử dụng

HIV-1 chủng IIIB, chủng thí nghiệm kiểu đại, hiệu giá virut = 6,896 E4 TCID₅₀/mL.

Phân tích số liệu

Mặc dù một số kiểu số liệu có thể đánh mất sự tương phản theo lý thuyết do độc tính kết hợp, phương pháp được mô tả ở đây không làm mất tác dụng đối vận. Sự hiển thị trong thử nghiệm tế bào MT-4 sử dụng MTS, chất thử nhuộm dựa vào tetrazolium trong đó các thay đổi về mật độ quang học (optical density: O.D.) của chất thử được sử dụng để dự đoán tổng số tế bào còn lại sau khi điều trị. Số lượng tế bào MT-4 cuối cùng có thể giảm do hai tác dụng. Thứ nhất, tác dụng gây độc tế bào do HIV có thể xảy ra khi HIV diệt nhiều hơn 75% tế bào MT trong 5 ngày sau khi gây nhiễm. Thứ hai, tác dụng gây độc tế bào do hợp chất có thể xảy ra, trong đó hợp chất này diệt trực tiếp các tế bào MT-4

hoặc ngăn cản sự sinh trưởng tế bào (cân bằng) trong 5 ngày trong các tế bào đã bị nhiễm hoặc chưa bị nhiễm. Trong các trường hợp này, O.D. là thấp so với các tế bào bị nhiễm được bảo vệ bởi các hợp chất chống HIV 1 hoặc so với các tế bào đối chứng chưa được điều trị hoặc chưa bị nhiễm. Vì cả tác dụng gây độc tế bào và đối vận hoạt tính chống HIV sẽ dẫn đến OD thấp hơn nên chúng tôi không bỏ qua tác dụng đối vận do tác dụng gây độc tế bào kết hợp, nhưng có thể đánh giá thấp tác dụng kết hợp hiệp đồng.

Trong thử nghiệm, tác dụng gây độc tế bào kết hợp được đánh giá bằng cách so sánh các lỗ chứa các tế bào MT-4 chưa bị nhiễm từ các đĩa thử nghiệm, mà chứa nồng độ cao nhất của hợp chất thử nghiệm hoặc hợp chất so sánh, với các lỗ chứa các tế bào MT-4 nhiễm HIV-1 dưới nồng độ hỗn hợp cao nhất tương ứng. Với mỗi giá trị trong các giá trị này, có một lỗ mỗi đĩa thử nghiệm và vì vậy ít nhất 3 lỗ mỗi thử nghiệm kết hợp. Mặc dù chúng không bao gồm phân tích tác dụng gây độc tế bào kết hợp chính thức, tỉ lệ của hợp chất trong hỗn hợp so với hợp chất đơn lẻ cung cấp số đo tác dụng gây độc tế bào kết hợp của hợp chất ở các nồng độ được thử nghiệm.

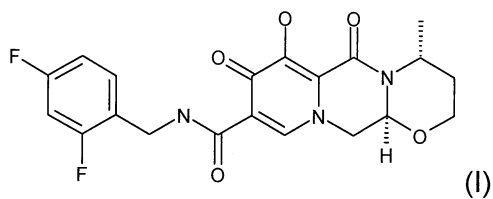
Sự tương tác của mỗi cặp hỗn hợp hợp chất được phân tích bằng các quy trình được mô tả bởi Selleseth, D.W. et al. (2003) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1468-71. Tác dụng hiệp đồng và đối kháng được xác định là độ lệch từ cộng tính liều thông minh, giá trị này là kết quả khi hai dược chất tương tác như là chúng là cùng một dược chất. Các giá trị cho độ lệch trung bình từ cộng tính nằm trong khoảng từ - 0,1 đến - 0,2 thể hiện tác dụng hiệp đồng yếu và các giá trị đạt tới - 0,5 thể hiện tác dụng hiệp đồng mạnh của tương tác. Ngược lại, các giá trị dương từ 0,1 đến 0,2 sẽ thể hiện tác dụng đối vận yếu tồn tại giữa các điều trị.

Kết quả

Hợp chất có công thức (I) được phát hiện ra là cộng hợp với raltegravir, adefovir, và maraviroc và không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của ribavirin. Hợp chất có công thức (I) được phát hiện ra là hiệp đồng với stavudin, abacavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtit.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I)



hoặc muối dược dụng của nó, và abacavir hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hỗn hợp theo điểm 1, trong đó muối dược dụng của abacavir là muối hemisulfat.

3. Hỗn hợp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) là muối natri.

4. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 cùng với chất mang dược dụng.

5. Gói dùng cho bệnh nhân chứa hỗn hợp theo điểm 1.

Fig 1: Tác dụng ức chế của HIV-1_{IIIB} bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với abacavir (ABC).

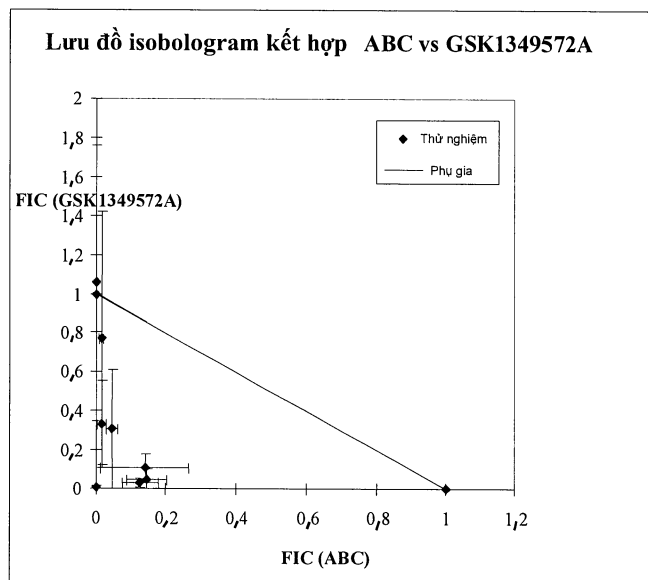


Fig. 2: Tác dụng ức chế của HIV-1_{IIIB} bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với efavirenz (EFV).

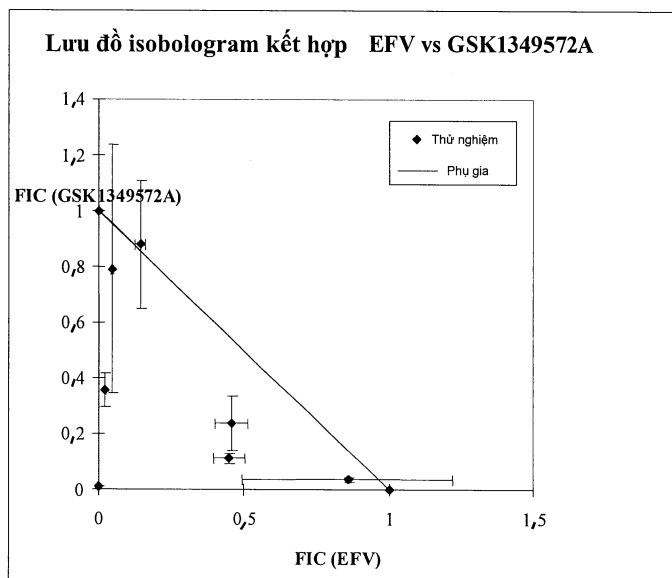


Fig. 3: Tác dụng ức chế của HIV-1_{III}B bởi hợp chất có công thức (I), GSK1349572A, kết hợp với lopinavir (LPV)

