



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

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

(11)



1-0024126

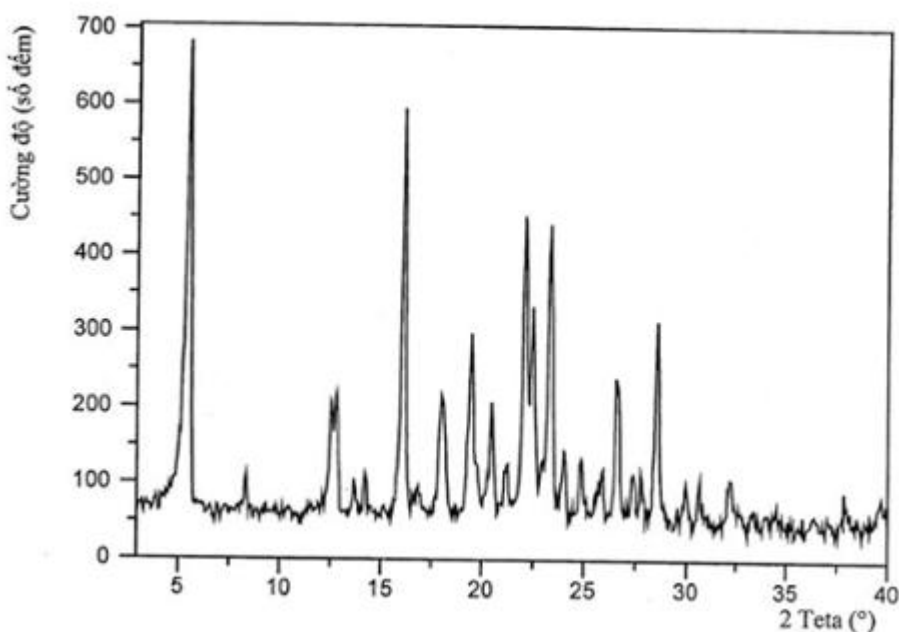
(51)⁷ C07D 498/14; A61K 31/535; A61P
31/18

(13) B

(21) 1-2016-05047 (22) 19/06/2015
(86) PCT/US2015/036757 19/06/2015 (87) WO2015/196116 23/12/2015
(30) 62/015,245 20/06/2014 US
(45) 25/06/2020 387 (43) 25/05/2017 350A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) Ernest A. CARRA (US); Irene CHEN (US); Vahid ZIA (US).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) NATRI (2R,5S,13AR)-7,9-ĐIOXO-10-((2,4,6-TRIFLOBENZYL)CARBAMOYL)-
2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHYĐRO-2,5-
METANOPYRİĐO[1',2':4,5]PYRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPIN-8-OLAT VÀ
ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-
2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-
olat dạng I, và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, các dạng tinh thể, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

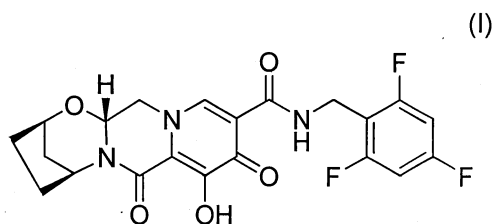
Hội chứng nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người và các bệnh có liên quan là một vấn đề sức khỏe cộng đồng chính trên toàn thế giới. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người typ 1 (HIV-1) ghi mã ba enzym mà là cần thiết cho việc sao chép virus: transcriptaza nghịch, proteaza, và integraza. Mặc dù các thuốc hướng đích transcriptaza nghịch và proteaza đang được sử dụng rộng rãi và đã thể hiện hiệu quả, đặc biệt là nếu được sử dụng kết hợp, độc tính và sự phát triển của các chủng kháng đã hạn chế mức độ hữu ích của chúng (xem tài liệu: Palella, et al. N. Engl. J. Med. (1998) 338:853–860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995–1001).

Mục đích của việc điều trị kháng retrovirus là nhằm ngăn chặn virus ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Hướng dẫn điều trị do Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ công bố cho thấy rằng để ngăn chặn virus cần áp dụng các phép điều trị kết hợp, tức là một vài thuốc từ ít nhất hai hoặc nhiều nhóm thuốc. Ngoài ra, các quyết định về việc điều trị các bệnh nhân nhiễm HIV là phức tạp khi bệnh nhân cần điều trị cả các tình trạng bệnh khác. Vì tiêu chuẩn chăm sóc cần sử dụng nhiều thuốc khác nhau để chặn HIV, cũng như để điều trị các tình trạng khác mà bệnh nhân có thể đang mắc phải, khả năng tương tác thuốc là tiêu chí đối với việc chọn lọc phác đồ thuốc. Do vậy, cần đến các phép điều trị kháng retrovirus với khả năng tương tác thuốc thấp hơn.

Như đã bàn luận trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ đang xử lý số 14/133,855, nộp ngày 19 tháng 12 năm 2013 với tên sáng chế “Các hợp chất carbamoylpyridon đa vòng và ứng dụng làm dược phẩm của chúng”, (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit thể hiện hoạt tính kháng virus. Như đã bàn luận trong đơn PCT đang đồng thời được xử lý số US2013/076367, nộp ngày 19 tháng 12 năm 2013 với tên sáng chế “Các hợp chất carbamoylpyridon đa vòng và ứng dụng làm dược phẩm của chúng”, (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-

đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido-[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit thể hiện hoạt tính kháng virus.

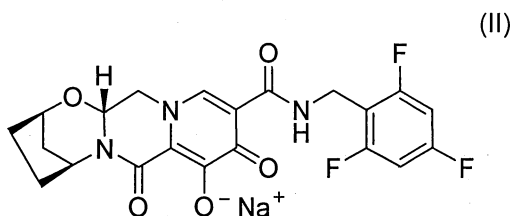
(2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit, (Công thức I), có cấu trúc dưới đây:



Mong muốn có dạng ổn định về mặt vật lý của hợp chất này mà là thích hợp đối với ứng dụng điều trị và quy trình bào chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế đề xuất natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]-pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, có cấu trúc dưới đây (Công thức II):



Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat ở dạng tinh thể.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat Dạng I. Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn mang tính dự phòng nhiễm HIV bằng cách dùng natri

(2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn mang tính dự phòng nhiễm HIV. Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat để bào chế thuốc nhằm điều trị hoặc ngăn chặn mang tính dự phòng nhiễm HIV.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: mẫu XRPD cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I.

Hình 2: DSC cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I.

Hình 3: TGA cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I.

Hình 4: DVS cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I.

Hình 5: biên dạng hòa tan của hợp chất có công thức I dạng I, công thức I dạng III, và công thức II dạng I.

Hình 6: biên dạng hòa tan của hợp chất có công thức I dạng III và công thức II dạng I trong dịch dạ dày tái tạo trạng thái đối (FaSSGF).

Hình 7: biên dạng hòa tan của hợp chất có công thức I dạng III và công thức II dạng I trong dịch ruột tái tạo trạng thái no (FeSSIF) và dịch ruột tái tạo trạng thái đói (FaSSIF).

Hình 8: mẫu XRPD theo tính toán và theo thử nghiệm đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-

đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4-,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả dưới đây, một số chi tiết cụ thể được thể hiện để làm rõ các phương án khác nhau của sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần hiểu rằng sáng chế có thể được thực hiện không theo các chi tiết này. Một vài phương án được mô tả chi tiết dưới đây với hiểu biết rằng bản mô tả này nhằm mục đích minh họa đối tượng yêu cầu bảo hộ, và không nhằm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo các phương án cụ thể được minh họa. Các đề mục được dùng trong toàn bộ bản mô tả này chỉ được nêu cho tiện và không nhằm để giải thích diễn giải giới hạn trong các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án được minh họa theo đề mục bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án đã được minh họa theo đề mục bất kỳ khác.

Định nghĩa

Trừ khi ngữ cảnh quy định khác, trong toàn bộ bản mô tả sáng chế và các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “bao gồm” và các biến thể của chúng, như “gồm” và “chứa” cần được hiểu theo nghĩa mở bao gồm cả giới hạn, tức là “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”.

Trong toàn bộ bản mô tả này, việc viện dẫn đến “một phương án” hoặc “phương án” nghĩa là một dấu hiệu, cấu trúc hoặc tính chất cụ thể đã được mô tả liên quan đến phương án đó được đưa vào ít nhất một phương án theo sáng chế. Do đó, sự xuất hiện của các thuật ngữ “theo một phương án”, hoặc “theo phương án” trong toàn bộ bản mô tả này không nhất thiết đề cập đến cùng một phương án. Hơn thế nữa, các dấu hiệu, cấu trúc, hoặc tính chất cụ thể có thể được kết hợp theo cách thích hợp theo một hoặc nhiều phương án.

Sáng chế bộc lộ trong bản mô tả này nhằm bao gồm tất cả các hợp chất được dụng có công thức (I) và (II) đã được đánh dấu bằng đồng vị bằng cách thế một hoặc nhiều nguyên tử bằng nguyên tử có khối lượng phân tử hoặc số khối lượng khác. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất đã được bộc lộ bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, lần lượt như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I . Các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ này có thể là hữu ích để giúp xác định hoặc đo hiệu quả của các hợp chất, bằng cách xác định đặc tính, ví dụ, vị trí hoặc cách thức tác động, hoặc ái lực liên kết với vị trí tác động quan trọng về mặt dược lý. Một

số hợp chất nhất định đã được đánh dấu bằng đồng vị có công thức (I) và (II), ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, có thể được dùng trong các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc chất nền ở mô. Các đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là đặc biệt hữu ích nhằm mục đích này vì chúng dễ được kết hợp và dễ được phát hiện.

Việc thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể tạo ra ưu điểm về mặt điều trị bệnh nhờ mức độ ổn định cao hơn trong chuyển hóa. Ví dụ, thời gian bán tồn in vivo có thể kéo dài hoặc yêu cầu về liều lượng có thể giảm. Do đó, các đồng vị nặng hơn có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

Việc thế bằng các đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể là hữu ích trong các thử nghiệm chụp ảnh cắt lớp phát xạ (positron emission topography - PET) để xác định mức độ chiếm hữu thụ thể chất nền. Các hợp chất có công thức (I) và (II) đã được đánh dấu bằng đồng vị nói chung có thể được điều chế theo các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết hoặc theo các quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong các ví dụ trong bản mô tả này bằng cách sử dụng chất phản ứng đã được đánh dấu bằng đồng vị theo cách thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây.

Các thuật ngữ “hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” được dùng để chỉ hợp chất mà là đủ mạnh để không bị phân tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và bảo chế thành tác nhân hiệu nghiệm dùng để điều trị bệnh.

Các thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là hiện tượng hoặc tình huống được mô tả tiếp sau đó có thể xảy ra hoặc không thể xảy ra, và phần mô tả đó bao gồm các trường hợp trong đó hiện tượng hoặc tình huống đã nêu xảy ra và các trường hợp trong đó hiện tượng hoặc tình huống đó không xảy ra. Ví dụ, “aryl tùy ý được thế” có nghĩa là gốc aryl có thể được thế hoặc không được thế và phần mô tả đó bao gồm cả các gốc aryl đã được thế và các gốc aryl không được thế.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tá dược, chất mang, tá dược, chất gây trượt, chất tạo ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm/chất màu, tác nhân điều vị, chất hoạt động bề mặt, tác nhân thẩm ướt, tác nhân phân tán, tác nhân tạo huyền phù, chất làm ổn định, tác nhân đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa bất kỳ mà đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp nhận là thích hợp để dùng cho người hoặc vật nuôi ở nhà.

Thuật ngữ “được phẩm” được dùng để chỉ chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối hoạt chất sinh học đó cho các động vật có vú, ví dụ, người. Môi trường này bao gồm tất cả các chất mang, các chất pha loãng hoặc các tá dược được dùng nhằm mục đích đó.

Các thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế, mà khi được dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị, là đủ để điều trị tình trạng bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc các rối loạn bệnh lý mà các hợp chất này có tác dụng. Lượng này sẽ là đủ để gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng về mặt y học ở hệ mô, hoặc bệnh nhân, mà nhà nghiên cứu hoặc thầy thuốc mong muốn. Lượng hợp chất theo sáng chế cấu thành lượng hữu hiệu để điều trị bệnh thay đổi tùy theo các yếu tố như hợp chất và hoạt tính sinh học của nó, được phẩm được dùng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ tiết hợp chất này, khoảng thời gian kéo dài điều trị, loại tình trạng bệnh hoặc rối loạn bệnh lý đang được điều trị và mức độ nặng của nó, các thuốc được sử dụng kết hợp với hoặc ngẫu nhiên đồng thời với các hợp chất theo sáng chế, và lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh này có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định theo cách thông thường có dựa trên kiến thức của chính họ, tình trạng kỹ thuật, và bản mô tả này.

Thuật ngữ “điều trị” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế nhằm làm thuyên giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng do nhiễm HIV và/hoặc để làm giảm lượng virus ở bệnh nhân. Thuật ngữ “điều trị” còn bao hàm cả việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế sau khi cá thể này phơi nhiễm virus nhưng trước khi xuất hiện triệu chứng bệnh, và/hoặc trước khi phát hiện thấy virus trong máu, để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng bệnh này và/hoặc để ngăn chặn virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu, và việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế để ngăn ngừa sự lây truyền HIV trong giai đoạn chu sinh từ mẹ sang con, bằng cách dùng cho người mẹ trước khi sinh con và dùng cho trẻ ngay trong những ngày đầu tiên của cuộc đời. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “điều trị” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế để làm thuyên giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng do nhiễm HIV và/hoặc để làm giảm lượng virus ở bệnh nhân. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “điều trị” được dùng trong bản mô tả này còn, hoặc theo cách khác, để chỉ việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế nhằm duy trì lượng virus giảm ở bệnh nhân. Thuật ngữ “điều trị” còn bao hàm cả việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế sau khi cá thể này phơi nhiễm virus nhưng trước khi

xuất hiện triệu chứng bệnh; và/hoặc trước khi phát hiện thấy virus này trong máu, để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng bệnh và/hoặc để ngăn chặn virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu, và việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế để ngăn ngừa sự lây truyền HIV trong giai đoạn chu sinh từ mẹ sang con, bằng cách dùng cho người mẹ trước khi sinh con và dùng cho trẻ ngay trong những ngày đầu tiên của cuộc đời. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “điều trị” được dùng trong bản mô tả này còn, hoặc theo cách khác, chỉ việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế sau khi cá thể này phơi nhiễm virus như việc điều trị tiếp theo hoặc bổ sung cho điều trị chính (ví dụ, để duy trì lượng virus thấp).

Các thuật ngữ “phòng ngừa” hoặc “phòng tránh” có nghĩa là cách bất kỳ điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà khiến cho các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này không phát triển. Thuật ngữ “phòng ngừa” còn bao hàm việc dùng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế trước khi cá thể này phơi nhiễm virus (ví dụ, điều trị dự phòng trước khi phơi nhiễm), để ngăn ngừa sự xuất hiện các triệu chứng của bệnh này và/hoặc để ngăn chặn virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu.

Các thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” được dùng để chỉ động vật, như động vật có vú (bao gồm người), mà đã từng hoặc sẽ là khách thể của việc điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là hữu ích trong các ứng dụng điều trị bệnh cho người và/hoặc trong thú y. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú (hoặc bệnh nhân). Theo một số phương án, đối tượng (hoặc bệnh nhân) là người, vật nuôi ở nhà (ví dụ, chó và mèo), động vật ở trang trại (ví dụ, gia súc, ngựa, cừu, dê và lợn), và/hoặc các động vật trong phòng thí nghiệm (ví dụ, chuột nhắt, chuột to, chuột đồng, chuột lang, lợn, thỏ, chó, và khỉ). Theo một phương án, đối tượng (hoặc bệnh nhân) là người. Thuật ngữ “người (hoặc bệnh nhân) có nhu cầu điều trị” được dùng để chỉ người mà có thể đã mắc hoặc được nghi mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ hưởng lợi ích từ việc điều trị nhất định; ví dụ, điều trị bằng các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này theo đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này.

Thuật ngữ “tác nhân kháng virus” được dùng trong bản mô tả này để chỉ tác nhân (hóa chất hoặc tác nhân sinh học) mà là hữu hiệu để ức chế sự tạo ra và/hoặc việc sao chép virus ở người, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân mà cản trở các cơ chế ở vật chủ hoặc của virus mà là các cơ chế cần thiết để tạo ra và/hoặc sao chép virus ở người.

Thuật ngữ “chất ức chế sao chép HIV” được dùng trong bản mô tả này để chỉ tác nhân có khả năng làm giảm hoặc loại bỏ khả năng sao chép HIV ở tế bào chủ, dù là in vitro, ex vivo hoặc

in vivo.

Thuật ngữ “hỗ biến” được dùng để chỉ sự dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của chính phân tử đó. Sáng chế bao gồm các chất hỗ biến của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất đã nêu.

Thuật ngữ “khoảng” trị số hoặc thông số trong bản mô tả này bao gồm (và bộc lộ) các phương án mà hướng đến chính trị số hoặc thông số đó. Ví dụ, việc viện dẫn đến “khoảng X” bao gồm mô tả về “X”. Ngoài ra, các dạng số ít “một” bao gồm cả các viện dẫn đến số nhiều trừ khi có quy định rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến “một hợp chất” bao gồm cả nhiều hợp chất này và viện dẫn đến “thử nghiệm này” bao gồm cả viện dẫn đến một hoặc nhiều thử nghiệm và các dạng tương đương của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Các thuật ngữ “được dùng” hoặc “chấp nhận được về mặt sinh lý” được dùng cho các hợp chất, các muối, các dược phẩm, các dạng liều và các nguyên liệu khác mà có thể được dùng trong quá trình bào chế dược phẩm mà là thích hợp đối với thú ý hoặc dùng làm thuốc cho người.

Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng (ví dụ, đối tượng là người và các động vật có vú khác), mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với chất mang thích hợp dùng cho dược phẩm.

Dạng tinh thể

Công thức II

Mong muốn phát triển dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat mà có thể là hữu ích trong quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Một dạng của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có thể là chất trung gian cho quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Một dạng của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenz-

yl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có thể là thành phẩm trong quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Dạng đa hình hoặc chất đa hình hoặc đồng tinh thể có thể có các tính chất như độ sinh khả dụng và tính ổn định ở các điều kiện nhất định mà có thể là thích hợp đối với ứng dụng trong y học hoặc dược học.

Dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có thể có ưu điểm về độ sinh khả dụng và tính ổn định, thích hợp để dùng làm hoạt chất trong dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có ưu điểm về độ sinh khả dụng cao hơn (Bảng 3) và/hoặc tính ổn định (Bảng 4). Các biến thể về cấu trúc tinh thể của dược chất hoặc hoạt chất có thể ảnh hưởng đến tốc độ hòa tan (mà nó có thể ảnh hưởng đến độ sinh khả dụng, v.v.), đặc tính bào chế (ví dụ, dễ xử lý, khả năng bào chế đồng đều các liều lượng có nồng độ đã biết) và tính ổn định (ví dụ, tính ổn định nhiệt, thời hạn sử dụng, v.v.) của thuốc thành phẩm hoặc dược chất. Các biến thể này có thể tác động đến quá trình bào chế hoặc pha chế các dược phẩm với liều lượng khác nhau hoặc ở các dạng phân phối khác nhau, như dạng viên rắn để dùng qua đường miệng kể cả các viên nén và các viên nang. So với các dạng khác như dạng phi tinh thể hoặc dạng vô định hình, các dạng tinh thể có thể có độ ẩm mong muốn hoặc thích hợp, kiểm soát cỡ hạt, tốc độ hòa tan, độ hòa tan, độ tinh khiết, tính ổn định về mặt vật lý và hóa học, đặc tính bào chế, hiệu suất, và/hoặc kiểm soát quy trình. Do đó, các dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có thể có các ưu điểm như: cải thiện đặc tính bào chế của hoạt chất hoặc tính ổn định hoặc khả năng bảo quản của dạng thuốc thành phẩm chứa hợp chất hoặc hoạt chất, và/hoặc có mức độ sinh khả dụng thích hợp và/hoặc tính ổn định làm hoạt chất.

Đã thấy rằng việc sử dụng một số dung môi nhất định tạo ra các dạng đa hình khác nhau của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, kể cả dạng đa hình I, mà có thể thể hiện một hoặc nhiều tính chất có lợi nêu trên. Theo các phương án nhất định, dạng I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có ưu điểm về độ

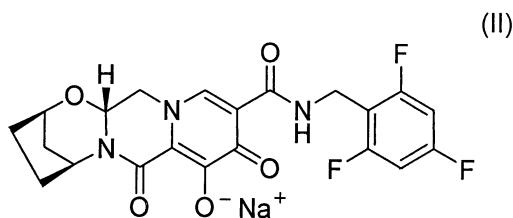
sinh khả dụng cao hơn (Bảng 3) và/hoặc tính ổn định (Bảng 4). Các quy trình bào chế các chất đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này và việc xác định tính chất của các chất đa hình này được bộc lộ một cách chi tiết dưới đây.

Tên hợp chất nêu trên được đặt bằng cách áp dụng ChemBioDraw Ultra và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng cấu trúc của hợp chất này có thể được gọi tên hoặc xác định bằng cách sử dụng các hệ danh pháp và các ký hiệu thường được công nhận khác. Ví dụ, hợp chất có thể gọi tên hoặc xác định bằng các tên chung, tên hệ thống hoặc tên phi hệ thống. Các hệ danh pháp và các ký hiệu mà thường được công nhận trong lĩnh vực hóa học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Chemical Abstract Service (CAS) và International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Theo đó, cấu trúc của hợp chất nêu trên có thể gọi tên hoặc được xác định là natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat theo IUPAC.

Theo các phương án cụ thể, các dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat được bộc lộ.

Công thức II, Dạng I

Theo phương án nhất định, các dạng mới của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, có cấu trúc dưới đây (Công thức II) được bộc lộ:



Theo phương án khác nữa, các dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat được bộc lộ.

Theo phương án nhất định, natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxa-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b]-

[1,3]oxazepin-8-olat dạng I được bộc lộ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng đa hình I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, trong đó chất đa hình thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) cơ bản như được thể hiện trên Hình 1 và/hoặc Hình 8. Natri đa hình dạng I có thể thể hiện biểu đồ nhiệt theo phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Hình 2. Natri đa hình dạng I có thể thể hiện biểu đồ phân tích ghi nhiệt (TGA) cơ bản như được thể hiện trên Hình 3. Natri đa hình dạng I có thể thể hiện biểu đồ hấp thụ hơi động học (DVS) cơ bản như được thể hiện trên Hình 4.

Thuật ngữ “cơ bản như được thể hiện trên” khi được dùng, ví dụ, cho mẫu XRPD, biểu đồ nhiệt DSC, hoặc biểu đồ TGA bao gồm mẫu hình, biểu đồ nhiệt hoặc biểu đồ mà không nhất thiết giống hệt mẫu hình hoặc biểu đồ thể hiện trên đó, nhưng nằm trong các giới hạn sai số thử nghiệm hoặc dao động mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xem xét đến.

Natri đa hình dạng I có thể có tế bào đơn vị như được xác định theo tinh thể học tia X tinh thể có kích thước như sau: $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; và $\gamma = 90^\circ$.

Theo một số phương án về natri đa hình dạng I, ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, hoặc toàn bộ (a) đến (j) dưới đây áp dụng: (a) dạng đa hình I có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên Hình 1 và/hoặc Hình 8; (b) natri đa hình dạng I có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên Hình 2; (c) natri đa hình dạng I có biểu đồ TGA cơ bản như được thể hiện trên Hình 3; (d) natri đa hình dạng I có biểu đồ DVS cơ bản như được thể hiện trên Hình 4; (e) natri đa hình dạng I có tế bào đơn vị, như được xác định theo tinh thể học tia X tinh thể, có kích thước như sau: $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; và $\gamma = 90^\circ$; (f) natri đa hình dạng I có hệ tinh thể trực giao; (g) natri đa hình dạng I có nhóm không gian P212121; (h) natri đa hình dạng I có thể tích $3879,2(7) \text{ \AA}^3$; (i) dạng đa hình I có trị số Z bằng 4; và (j) dạng đa hình I có tỷ trọng $1,614 \text{ mg/m}^3$.

Theo một số phương án, natri đa hình dạng I có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc toàn bộ các tính chất dưới đây:

- a. mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên Hình 1 và/hoặc Hình 8;
- b. biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên Hình 2;
- c. biểu đồ TGA cơ bản như được thể hiện trên Hình 3;
- d. biểu đồ DVS cơ bản như được thể hiện trên Hình 4; và
- e. tế bào đơn vị, như được xác định theo tinh thể học tia X tinh thể, có kích thước như sau $a = 8,9561$ (10) Å; $b = 13,9202$ (14) Å; $c = 31,115$ (3) Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; và $\gamma = 90^\circ$;

Theo một số phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD thể hiện ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc ít nhất sáu độ phản xạ 2θ với cường độ mạnh nhất theo mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên Hình 1 và/hoặc Hình 8.

Theo các phương án nhất định, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, và 23,3. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, và 23,3 và một hoặc nhiều độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 22,1, 28,5, và 22,5. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, và 23,3 và một trong số các độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 22,1, 28,5, và 22,5. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, và 23,3 và hai trong số các độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 22,1, 28,5, và 22,5. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, và 23,3 và ba trong số các độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 22,1, 28,5, và 22,5. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, và 22,5. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD có độ phản xạ 2θ (+/- 0,2 độ 2θ) bằng 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, và 26,6. Theo một phương án, natri đa hình dạng I có mẫu XRPD chứa ba độ phản xạ 2θ bất kỳ (+/- 0,2 độ 2θ) được chọn từ nhóm bao gồm 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, 26,6, và 17,9.

Các dược phẩm

Nhằm để dùng, theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng hợp chất thô hoặc được bào chế thành dược phẩm. Các dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (II), kể cả các dạng và các đồng tinh thể của chúng, và chất mang dược dụng,

chất pha loãng hoặc tá dược. Hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm này với lượng mà là hữu hiệu để điều trị bệnh lý cụ thể hoặc tình trạng bệnh lý đang được quan tâm. Hoạt tính của các hợp chất có công thức (II) có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, như đã được bộc lộ trong đơn đang được xử lý đồng thời số 14/133,855, nộp ngày 19 tháng 12 năm 2013 với tên sáng chế “Các hợp chất carbamoylpyridon đa vòng và sử dụng chúng làm dược phẩm”. Hoạt tính của các hợp chất có công thức (II) cũng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, như đã được bộc lộ trong đơn PCT đang được xử lý đồng thời số US2013/076367, nộp ngày 19 tháng 12 năm 2013 với tên sáng chế “Các hợp chất carbamoylpyridon đa vòng và sử dụng chúng làm dược phẩm”. Nồng độ và liều lượng thích hợp có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 25mg đến 500mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng từ 100mg đến 300mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng từ 5mg đến 100mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng từ 25mg đến 100mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 50mg đến 100mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng từ 5mg đến 100mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 5mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg hoặc khoảng 500mg.

Công thức II

Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm chứa ít nhất một chất đa hình (ví dụ, một hoặc nhiều dạng bất kỳ trong số các dạng đa hình I của hợp chất có công thức II) như được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa dạng đa hình I của hợp chất có công thức II. Theo các phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các dạng chất đa hình hầu như tinh khiết, hoặc có thể hầu như không chứa các chất đa hình khác và/hoặc các tạp chất khác.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa dạng đa hình của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4-,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa dạng đa hình như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó natri (2R,5S,13aR)-7,9-

đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4-,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat trong chế phẩm này cơ bản là tinh khiết (tức là dạng I cơ bản tinh khiết). Theo các phương án cụ thể về các chế phẩm chứa dạng đa hình của natri (2R,5S,-13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có mặt trong chế phẩm này là dạng I của hợp chất có công thức II, đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, chế phẩm này chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% dạng I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat.

Theo các phương án khác về các chế phẩm chứa dạng đa hình đã được bộc lộ trong bản mô tả này, ít hơn khoảng 50%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2% hoặc ít hơn khoảng 1% natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat có mặt trong chế phẩm này là các chất đa hình khác của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat và/hoặc các tạp chất.

Theo các phương án khác nữa về các chế phẩm chứa các dạng chất đa hình đã được bộc lộ trong bản mô tả này, các tạp chất chiếm ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2% hoặc ít hơn khoảng 1% tổng khối lượng so với khối lượng của các dạng chất đa hình có mặt. Ví dụ, các tạp chất có thể bao gồm các sản phẩm phụ của quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, các thành phần tạp nhiễm, các sản phẩm thoái biến, các dạng chất đa hình khác, dạng vô định hình, nước, và các dung môi. Theo các phương án nhất định, các tạp chất bao gồm các sản phẩm phụ của quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-

2,5- metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo các phương án nhất định, các tạp chất bao gồm các thành phần tạp nhiễm từ quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo các phương án nhất định, các tạp chất bao gồm các sản phẩm thoái biến của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo các phương án nhất định, các tạp chất bao gồm các dạng đa hình khác của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat. Theo các phương án nhất định, các tạp chất bao gồm nước hoặc dung môi. Theo các phương án nhất định về các chế phẩm chứa dạng đa hình đã được bộc lộ trong bản mô tả này, các tạp chất được chọn từ nhóm bao gồm các sản phẩm phụ của quy trình tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, các thành phần tạp nhiễm, các sản phẩm thoái biến, các dạng chất đa hình khác, nước, các dung môi và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác nữa, chế phẩm này chứa dạng I của hợp chất có công thức II đã được bộc lộ trong bản mô tả này có ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2%, hoặc ít hơn khoảng 1% trọng lượng là natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat vô định hình hoặc phi tinh thể.

Theo một số phương án, thuật ngữ “cơ bản tinh khiết” hoặc “hầu như không chứa” liên quan đến dạng đa hình cụ thể của hợp chất có nghĩa là chế phẩm này chứa dạng đa hình chứa các chất khác với lượng ít hơn 95%, ít hơn 90%, ít hơn 80%, ít hơn 70%, ít hơn 65%, ít hơn 60%, ít hơn 55%, ít hơn 50%, ít hơn 40%, ít hơn 30%, ít hơn 20%, ít hơn 15%, ít hơn 10%, ít hơn 5%, hoặc ít hơn 1% trọng lượng, kể cả các dạng chất đa hình khác và/hoặc các tạp chất khác. Theo các phương án nhất định, các thuật ngữ “cơ bản tinh khiết” hoặc “hầu như không chứa” được dùng để chỉ chất không chứa các chất khác, kể cả các dạng chất đa hình khác và/hoặc các tạp chất khác. Ví dụ, các tạp chất có thể bao gồm các sản phẩm phụ hoặc các chất phản ứng còn thừa lại từ các phản ứng hóa học, các thành phần tạp nhiễm, các sản phẩm thoái biến, các dạng chất đa hình khác, nước, và các dung môi.

Việc dùng các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện theo cách bất kỳ đã được chấp nhận để dùng các tác nhân nhằm đạt được các công dụng tương tự. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này với chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược thích hợp, và có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, bột, hạt, dầu bôi, dung dịch, viên đặt hậu môn, thuốc tiêm, thuốc xông, gel, vi cầu, và sol khí. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược thích hợp, và có thể được bào chế thành chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như các thể phân tán rắn và tình trạng phân tán rắn. Các đường dùng thông thường để dùng các dược phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, khu trú, qua da, xông/khí dung, ngoài đường tiêu hóa, dưới lưỡi, đặt trong má, trực tràng, âm đạo, và trong mũi. Theo một phương án, các dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng. Theo khía cạnh cụ thể, các dược phẩm là viên nén. Các dược phẩm theo sáng chế được bào chế để cho phép các hoạt chất chứa trong đó là sinh khả dụng sau khi cho bệnh nhân dùng dược phẩm này. Các dược phẩm mà sẽ được cho đối tượng hoặc bệnh nhân dùng ở dạng một hoặc nhiều đơn vị liều lượng, trong đó, ví dụ, viên nén có thể là một đơn vị liều lượng, và vật chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng sol khí có thể chứa nhiều đơn vị liều lượng. Các phương pháp thực tế để bào chế các dạng liều này là đã biết, hoặc là rõ ràng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; ví dụ, xem tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Trong mọi trường hợp, dược phẩm này được dùng sẽ chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đáng quan tâm theo nội dung bộc lộ trong bản mô tả này.

Các dược phẩm đã được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế theo phương pháp học đã biết trong lĩnh vực dược. Ví dụ, dược phẩm dự định dùng bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với nước cất vô trùng sao cho tạo ra dung dịch. Chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung vào để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra dung dịch hoặc huyền phù đồng nhất. Các chất hoạt động bề mặt là các hợp chất mà tương tác không cộng hóa trị với hợp chất theo sáng chế sao cho tạo điều kiện thuận lợi cho việc hòa tan hoặc tạo huyền phù đồng nhất hợp chất này trong hệ phân phối chứa nước.

Ví dụ, dược phẩm rắn nhằm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với ít nhất một thích hợp tá dược có dược tính để tạo ra dược phẩm rắn sơ

ché, mà sau đó có thể dễ dàng được chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Do đó, theo một phương án, được phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II) và tá được.

Các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh, mà thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ ổn định trong quá trình chuyển hóa và khoảng thời gian hoạt động của hợp chất này; lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, và chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân; cách dùng và thời gian dùng; tốc độ tiết; kết hợp thuốc; mức độ nặng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể; và đối tượng trải qua điều trị. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các tác nhân khác kháng virus một lần hoặc hai lần mỗi ngày chừng nào bệnh nhân bị nhiễm, bị nhiễm tiềm tàng, hoặc để phòng ngừa nhiễm (ví dụ, trong nhiều năm, tháng, tuần, hoặc ngày).

Phép điều trị kết hợp

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, phương pháp này bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, phương pháp này bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, phương pháp này bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất hoặc được phẩm đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo các phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm HIV, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất hoặc được phẩm đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục

đích điều trị nhiễm HIV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục đích điều trị nhiễm HIV, để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục đích điều trị nhiễm HIV.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh để bào chế thuốc nhằm điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm. Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh để bào chế thuốc nhằm điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm. Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này để bào chế thuốc nhằm điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ

lộ trong bản mô tả này của chúng, để bào chế thuốc nhằm điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho việc điều trị nhiễm HIV, trong việc điều trị nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị nhiễm HIV, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho việc điều trị nhiễm HIV.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất bất kỳ có công thức (II)) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh với liều lượng bất kỳ lượng của hợp chất có công thức II (ví dụ, từ 50mg đến 1000mg hợp chất).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, và chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc kết hợp các dược chất bao gồm hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo các phương án nêu trên, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là tác nhân kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất ức chế đi vào (ví dụ, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế gp41 (tức là các chất ức chế dung hợp) và các chất ức chế gắn CD4), chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế oxidaza G6PD và NADH, các hợp chất mà hướng đích đến HIV capsid (“các chất ức chế capsid”; ví dụ, các chất ức chế polyme hóa capsid hoặc các hợp chất phá vỡ capsid như đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2013/006738 (của Gilead Sciences), công bố đơn

số US 2013/0165489 (của University of Pennsylvania), và công bố đơn quốc tế số WO2013/006792 (của Pharma Resources), các chất tăng cường được động học, và các thuốc khác để điều trị bệnh HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là tác nhân kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV đi vào (ví dụ, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế gp41 (tức là các chất ức chế dung hợp) và các chất ức chế gắn CD4), chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế oxidaza G6PD và NADH, vacxin HIV, các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng (ví dụ, các chất ức chế histon deacetylaza, các chất ức chế proteasom, chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), và chất ức chế BRD4), các hợp chất mà hướng đích đến capsid HIV (“các chất ức chế capsid”; ví dụ, các chất ức chế polyme hóa capsid hoặc các hợp chất phá vỡ capsid, các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7), các chất ức chế protein HIV p24 capsid), các chất tăng cường được động học, các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, tác nhân điều biến Pd-1, tác nhân điều biến Pd-L1, chất điều biến thụ thể kiểu toll, các chất chủ vận IL-15,...), các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh (ví dụ, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất Fab) kể cả các chất hướng đích HIV gp120 hoặc gp41, các thuốc kết hợp đối với HIV, các chất ức chế protein nền HIV p17, các chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, các chất ức chế protein-disulfua isomeraza, các chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, các chất đối kháng dime hóa Vif, các chất ức chế yếu tố lây nhiễm của virus HIV-1, các chất ức chế protein TAT, các chất điều biến HIV-1 Nef, các chất điều biến Hck tyrosin kinaza, các chất ức chế dòng kinaza-3 hỗn hợp (MLK-3), các chất ức chế cắt ghép HIV-1, các chất ức chế protein Rev, các chất đối kháng integrin, các chất ức chế nucleoprotein, các chất điều biến yếu tố cắt ghép, các chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, các chất ức chế HIV ribonucleaza H, các chất điều biến retrocyclin, các chất ức chế CDK-9, các chất ức chế phi integrin 1 chộp ICAM-3 sợi nhánh, các chất ức chế protein HIV GAG, các chất ức chế protein HIV POL, các chất điều biến yếu tố bổ trợ H, các chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxitydin kinaza, các chất kích thích tiền protein convertaza PC9 là chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, các chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc

ATP, các chất ức chế phức môi transcriptaza nghịch, liệu pháp điều trị gen HIV, các chất ức chế PI3K, các hợp chất như đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2013/006738 (của Gilead Sciences), công bố đơn số US2013/0165489 (của University of Pennsylvania), công bố đơn quốc tế số WO2013/091096A1 (của Boehringer Ingelheim), công bố đơn quốc tế số WO2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), các công bố đơn số US20140221380 (của Japan Tobacco), US20140221378 (của Japan Tobacco), các công bố đơn quốc tế số WO2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO2013/159064 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2012/003497 (của Gilead Sciences), WO2014/100323 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2013/159064 (của Gilead Sciences) và WO2012/003498 (của Gilead Sciences) và WO2013/006792 (của Pharma Resources), và các thuốc khác để điều trị bệnh HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, liệu pháp điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II) được bào chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị bệnh HIV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị bệnh HIV, như các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất để điều trị bệnh HIV, như các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV. Theo các phương án nhất định, các viên nén này là thích hợp để dùng liều mỗi ngày một lần.

Theo phương án khác nữa, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn trong số một hoặc nhiều lựa chọn dưới đây:

- (1) các chất ức chế HIV proteaza được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147

(AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, và AG 1859;

(2) các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirin, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirin (UK-453061), RDEA806, KM023 và MK-1439;

(3) các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, abacavir sulfat, amdoxovir, elvixitabin, alovudin, MIV-210, $\pm$ -FTC, D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, apricitibin (AVX754), KP-1461, GS-9131 (do Gilead Sciences cung cấp), fosalvudin tidoxil (trước đây là HDP 99.0003), tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir alafenamit fumarat (do Gilead Sciences cung cấp), GS-7340 (do Gilead Sciences cung cấp), GS-9148 (do Gilead Sciences cung cấp), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (do Chimerix cung cấp) và CMX-157 (do Chimerix cung cấp);

(4) các chất ức chế HIV integraza được chọn từ nhóm bao gồm curcumin, các chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-đicaffeoylquinic, các chất dẫn xuất của axit 3,5-đicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, các chất dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, các chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các chất dẫn xuất của quercetin, S-1360, AR-177, L-870812, và L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir, dolutegravir natri, và GSK-744;

(6) các chất ức chế integraza vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể, của HIV (NCINI) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, các hợp chất đã bộc lộ trong các công bố đơn quốc tế số WO2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), WO2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO2013/159064 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2012/003497 (của Gilead Sciences), WO2012/003498 (của Gilead Sciences), tất cả các tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn;

(7) các chất ức chế gp41 được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtit, sifuvirtit, albuvirtit, FB006M, và TRI-1144;

(8) chất ức chế CXCR4 AMD-070;

(9) chất ức chế đi vào SP01A;

(10) chất ức chế gp120 BMS-488043;

(11) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza immunitin;

(12) các chất ức chế CCR5 được chọn từ nhóm bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (do Pfizer cung cấp), và CCR5mAb004;

(13) các chất ức chế gắn CD4 được chọn từ nhóm bao gồm ibalizumab (TMB-355) và BMS-068 (BMS-663068);

(14) các chất tăng cường được động học được chọn từ nhóm bao gồm cobicistat và SPI-452; và

(15) các thuốc khác để điều trị bệnh HIV được chọn từ nhóm bao gồm BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040),

và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ một hoặc nhiều lựa chọn:

(1) các thuốc kết hợp được chọn từ nhóm bao gồm ATRIPLA® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), COMPLERA® hoặc EVIPLERA® (rilpivirin + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), dolutegravir + abacavir sulfat + lamivudin, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudin), lamivudin + nevirapin + zidovudin, dolutegravir + rilpivirin, dolutegravir + rilpivirin hydroclorua, atazanavir

sulfat + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid hemifumarat + emtricitabin + cobicistat + elvitegravir, tenofovir alafenamid hemifumarat + emtricitabin, tenofovir alafenamid + emtricitabin, tenofovir alafenamid hemifumarat + emtricitabin + rilpivirin, tenofovir alafenamid + emtricitabin + rilpivirin, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + tenofovir alafenamid hemifumarat + emtricitabin + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudin, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir + ritonavir), atazanavir sulfat + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudin + lamivudin, AZT+3TC), EPZICOM® (Kivexa®, abacavir sulfat + lamivudin, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfat + zidovudin + lamivudin, ABC + AZT + 3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, TDF+FTC), doravirin + lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, doravirin + lamivudin + tenofovir disoproxil, tenofovir + lamivudin và lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat;

(2) các chất ức chế HIV proteaza được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesylat, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, brexanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) và TMC-310911;

(3) các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm delavirdin, delavirdin mesylat, nevirapin, etravirin, dapivirin, doravirin, rilpivirin, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan và AIC-292;

(4) các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm VIDEX® và VIDEX® EC (didanosin, ddl), zidovudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, clevudine, abacavir, abacavir sulfat, amdoxovir, elvicitabin, alovudin, phosphazid, fozivudin tidoxil, apicitabin, amdoxovir, KP-1461, fosavudin tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamid, tenofovir alafenamid hemifumarat, tenofovir alafenamid fumarat, adefovir, adefovir dipivoxil, và fostinavir;

(5) các chất ức chế HIV integraza được chọn từ nhóm bao gồm curcumin, các chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-di-caffeoylquinic, các chất dẫn xuất của axit 3,5-di-caffeoylquinic, axit aurintricarboxylic,

các chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, các chất dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, các chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các chất dẫn xuất của quercetin, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir và cabotegravir;

(6) các chất ức chế integraza vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể, của HIV (NCINI) được chọn từ nhóm bao gồm CX-05168, CX-05045 và CX-14442;

(7) các chất ức chế gp41 HIV được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtit, sifuvirtit và albuvirtit;

(8) các chất ức chế HIV đi vào được chọn từ nhóm bao gồm cenicriviroc;

(9) các chất ức chế gp120 HIV được chọn từ nhóm bao gồm Radha-108 (Receptol) và BMS-663068;

(10) các chất ức chế CCR5 được chọn từ nhóm bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), nifediviroc (TD-0232), TD-0680, và vMIP (Haimipu);

(11) các chất ức chế gắn CD4 được chọn từ nhóm bao gồm ibalizumab;

(12) chất ức chế CXCR4 được chọn từ nhóm bao gồm plerixafor, ALT-1188, vMIP và Haimipu;

(13) các chất tăng cường được động học được chọn từ nhóm bao gồm cobicistat và ritonavir;

(14) các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm dermaVir, interleukin-7, plaquenil (hydroxycloquin), proleukin (aldesleukin, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, được gắn gốc glycol bằng cách hóa học interferon alfa, interferon gama, hydroxyurê, mycophenolat mofetil (MPA) và chất dẫn xuất este của nó là mycophenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirin, IL-2, IL-12, polyme polyetylenimin (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, tác nhân điều biến thụ thể kiểu toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 và tlr13), rintatolimod và IR-103;

(15) vacxin HIV được chọn từ nhóm bao gồm vacxin peptit, vacxin protein cấu trúc

siêu phân tử tái tổ hợp, vaccin vật truyền sống, vaccin ADN, vaccin phần tử kiểu virut (pseudovirion vaccin), vaccin peptit thu được từ CD4, tổ hợp vaccin, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccin monome gp120 HIV-1 kiểu phụ C (do Novartis cung cấp), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirut-5 tái tổ hợp ADN đa nhánh (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vaccin Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, các vaccin có hỗ trợ poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2. TV1+ MF-59, vaccin rVSVIN HIV-1 gag, vaccin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env nhánh C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01, CDX-1401, rcAd26.MOS1.HIV-Env và DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh (như DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất của Fab) bao gồm BMS-936559, TMB-360 và các chất hướng đích đến HIV gp120 hoặc gp41 được chọn từ nhóm bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523 và VRC07;

(17) các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế histon deacetylaza như Romidepsin, vorinostat, panobinostat; các chất ức chế proteasom như Velcade; chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC) như Indolactam, Prostratin, Ingenol B và DAG-lacton, Ionomyxin, GSK-343, PMA, SAHA, chất ức chế BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram, và amphotericin B;

(18) các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7) được chọn từ nhóm bao gồm azodicarbonamid;

(19) các chất ức chế quá trình thành thực của HIV được chọn từ nhóm bao gồm BMS-955176 và GSK-2838232;

(20) các chất ức chế PI3K được chọn từ nhóm bao gồm idelalisib, AZD-8186,

buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib natri, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifosin, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesylat, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 và CLR-1401;

(21) các hợp chất đã bộc lộ trong các công bố đơn quốc tế số WO2004/096286 (của Gilead Sciences), WO2006/110157 (của Gilead Sciences), WO2006/015261 (của Gilead Sciences), WO2013/006738 (của Gilead Sciences), các công bố đơn số US2013/0165489 (của University of Pennsylvania), US20140221380 (của Japan Tobacco), US20140221378 (của Japan Tobacco), các công bố đơn quốc tế số WO2013/006792 (của Pharma Resources), WO2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), WO2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO2013/091096A1 (của Boehringer Ingelheim), WO2013/159064 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2012/003497 (của Gilead Sciences), WO2014/100323 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2013/159064 (của Gilead Sciences) và WO2012/003498 (của Gilead Sciences); và

(22) các thuốc khác để điều trị bệnh HIV được chọn từ nhóm bao gồm BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastin, axit 1,5-đicaffeoylquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, liệu pháp điều trị gen MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexon, liệu pháp điều trị gen AAV-eCD4-Ig và PA-1050040 (PA-040);

và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với hai tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với ba tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Hai, ba, bốn hoặc

nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh này có thể là các tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh được chọn từ cùng một nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh, hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với hai chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với hai tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với ba tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh này có thể là các tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh được chọn từ cùng một nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không

là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với ít nhất một chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với hai chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với ít nhất một chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm emtricitabin và lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh này là emtricitabin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudin), dolutegravir + abacavir sulfat + lamivudin, raltegravir, raltegravir + lamivudin, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtit, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfat + lamivudin, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfat + zidovudin + lamivudin, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil,

Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), rilpivirin, rilpivirin hydroclorua, Complera® (Eviplera®, rilpivirin + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), Cobicistat, atazanavir sulfat + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), atazanavir, atazanavir_sulfat, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabin, atazanavir_sulfat + ritonavir, darunavir, lamivudin, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, efavirenz, Combivir® (zidovudin + lamivudin, AZT + 3TC), etravirin, nelfinavir, nelfinavir mesylat, interferon, didanosin, stavudin, indinavir, indinavir sulfat, tenofovir + lamivudin, zidovudin, nevirapin, saquinavir, saquinavir mesylat, aldesleukin, zalcitabin, tipranavir, amprenavir, delavirdin, delavirdin mesylat, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, efavirenz + lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, phosphazid, lamivudin + nevirapin + zidovudin, abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, darunavir + cobicistat, atazanavir sulfat + cobicistat, atazanavir + cobicistat, tenofovir alafenamit và tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm emtricitabin và lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh này là emtricitabin.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp

với 5mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 5mg đến 10mg; 5mg đến 15mg; 5mg đến 20mg; 5mg đến 25mg; 25mg đến 30mg; 20mg đến 30mg; 15mg đến 30mg; hoặc 10mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 10mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 25mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (II)) có thể được kết hợp với các tác nhân theo sáng chế với liều lượng bất kỳ của hợp chất này (ví dụ, từ 50mg đến 500mg hợp chất) như từng cách kết hợp liều lượng được nêu cụ thể và riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 200mg đến 400mg tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, hoặc tenofovir disoproxil hemifumarat và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 200mg đến 250mg; 200mg đến 300mg; 200mg đến 350mg; 250mg đến 350mg; 250mg đến 400mg; 350mg đến 400mg; 300mg đến 400mg; hoặc 250mg đến 400mg tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, hoặc tenofovir disoproxil hemifumarat và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với 300mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200mg emtricitabin. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (II)) có thể được kết hợp với các tác nhân theo sáng chế với liều lượng bất kỳ của hợp chất này (ví dụ, từ 50mg đến 500mg hợp chất) như từng cách kết hợp liều lượng được nêu cụ thể và riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, khi hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như trên, các thành phần của được phẩm này được dùng theo phác đồ đồng thời hoặc liên tục. Khi được dùng liên tục, tổ hợp này có thể được dùng thành hai hoặc nhiều lần dùng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh ở dạng liều lượng đơn nhất để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Việc dùng đồng thời hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh thường chỉ việc dùng đồng thời hoặc việc dùng liên tục hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, sao cho hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng liều lượng đơn vị của các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này trước hoặc sau khi dùng liều lượng đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, ví dụ, việc dùng hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này cách nhau trong vòng vài giây, phút, hoặc giờ sau khi dùng một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng đầu tiên, trong vòng vài giây hoặc vài phút sau đó thì dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo cách khác, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo là dùng liều đơn vị của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này trong vòng vài giây hoặc vài phút sau đó. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng đầu tiên, tiếp theo, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), thì dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 đến 12 giờ), thì dùng liều đơn vị của hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dữ liệu XRPD

Theo các phương án nhất định, các dạng tinh thể được đặc trưng bởi khoảng cách mặt phẳng giữa các mạng tinh thể được xác định bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Nhiễu xạ đồ XRPD thường được thể hiện bằng đồ thị biểu diễn mật độ của các pic theo vị trí của các pic, tức là góc nhiễu xạ 2θ (hai-teta) theo độ. Mật độ thường được thể hiện trong dấu ngoặc đơn với các chữ viết tắt sau: rất mạnh = vst; mạnh = st; trung bình = m; yếu = w; và rất yếu = vw. Các pic đặc trưng của XRPD nhất định có thể được chọn theo vị trí của pic và cường độ tương đối của chúng để thuận tiện phân biệt cấu trúc tinh thể này với các cấu trúc tinh thể khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy rằng các số đo của vị

trí và/hoặc cường độ của pic theo XRPD đối với dạng tinh thể nhất định của cùng một hợp chất sẽ thay đổi trong biên dạng sai số. Các trị số độ 2 θ cho phép dung hạn sai số thích hợp. Thông thường, dung hạn sai số được thể hiện bởi “ $\pm$ ”. Ví dụ, độ 2 θ khoảng “8,7 $\pm$ 0,3” biểu thị một khoảng từ 8,7+0,3, tức là khoảng 9,0, đến 8,7-0,3, tức là khoảng 8,4. Tùy theo kỹ thuật chuẩn bị mẫu, kỹ thuật định cỡ được áp dụng đối với các dụng cụ, dao động do thực hiện bởi người, và v.v., người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy rằng dung hạn sai số thích hợp đối với XRPD có thể là $\pm 0,5$; $\pm 0,4$; $\pm 0,3$; $\pm 0,2$; $\pm 0,1$; $\pm 0,05$; hoặc thấp hơn. Theo một số phương án của sáng chế, dung hạn sai số XRPD là $\pm 0,2$.

Các chi tiết bổ sung về các phương pháp và thiết bị được sử dụng cho phân tích XRPD được bộc lộ trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các pic XRPD cho các dạng tinh thể của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat (Công thức II) theo sáng chế có thể được tìm thấy trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: các pic XRPD đối với các dạng tinh thể của hợp chất có công thức II dạng I

Công thức II Dạng I	
vị trí của pic [$^{\circ}2\theta$]	Cường độ tương đối [%]
5,5	100,0
16,1	87,3
17,9	22,4
19,5	38,0
22,1	61,8
22,5	42,2
23,3	60,4
26,6	27,3
28,5	42,9

Điều chế các chất đa hình

Một phương pháp tổng hợp (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/100323. Tài liệu tham khảo này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, và

đặc biệt đề cập đến quy trình tổng hợp (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit. Một phương pháp tổng hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat (ví dụ, hợp chất có công thức (II)) được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất đa hình của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, trong đó phương pháp này bao gồm việc kết hợp hợp chất có công thức (II) với dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp gồm các dung môi thích hợp để tạo ra chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất đa hình của hợp chất có công thức (II). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp khác tạo ra chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất đa hình của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, trong đó phương pháp bao gồm việc kết hợp natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat với dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp gồm các dung môi thích hợp.

Việc lựa chọn dung môi cụ thể hoặc kết hợp các dung môi ảnh hưởng đến quá trình ưu tiên tạo ra một dạng đa hình của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat hơn dạng khác. Các dung môi thích hợp để tạo ra chất đa hình có thể bao gồm, ví dụ, metanol, etanol, nước, isopropyl axetat, axetonitril, tetrahydrofuran, metyl isobutyl keton, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều chất đa hình của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat tạo ra được theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng các phương pháp bào chế các chất đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này (kể cả dạng đa hình I bất kỳ) có thể tạo ra khác biệt về số lượng và chất lượng so với các phương pháp điều chế natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat tạo

ra được trên quy mô phòng thí nghiệm.

Công thức II, Dạng I

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm chứa dạng đa hình I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, trong đó phương pháp này bao gồm việc kết hợp (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit với chất kiềm chứa natri (ví dụ, natri hydroxit) trong dung môi để tạo ra chế phẩm chứa dạng đa hình I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dimetylformamit, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, dung môi là hỗn hợp gồm etanol và dimetylformamit.

Sáng chế còn đề xuất dạng đa hình I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat điều chế được bằng cách kết hợp (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit với chất kiềm chứa natri (ví dụ, natri hydroxit) trong dung môi, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dimetylformamit, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, dung môi là hỗn hợp gồm etanol và dimetylformamit.

Sử dụng trong quá trình bào chế thuốc thành phẩm

Hợp chất có công thức II

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các chất đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này trong quá trình bào chế thuốc thành phẩm. Một hoặc nhiều dạng chất đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, dạng đa hình I) có thể được dùng làm chất trung gian trong quy trình bào chế để tạo ra thuốc thành phẩm.

Theo các phương án nhất định, dạng I của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat được dùng trong quá trình bào chế thành phần được chất có hoạt tính.

Vật phẩm và kit

Dược phẩm chứa một hoặc nhiều natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat và được bào chế trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng, tá dược hoặc thành phần khác có thể được bào chế, đặt trong vật chứa thích hợp, và được gắn nhãn cho điều trị tình trạng bệnh lý chỉ định. Do đó, sáng chế còn được dự tính bao gồm vật phẩm, như vật chứa mà chứa dạng liều của một hoặc nhiều natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, và nhãn bao gồm hướng dẫn sử dụng (các) hợp chất này.

Theo một số phương án, vật phẩm là vật chứa mà chứa dạng liều natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng, các tá dược hoặc các thành phần khác. Theo một phương án về các vật phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, dạng liều là viên nén.

Kit cũng được dự tính đến theo sáng chế. Ví dụ, kit có thể chứa dạng liều dược phẩm và phần cài xen vào gói bao gồm hướng dẫn sử dụng dược phẩm này trong việc điều trị tình trạng bệnh lý. Hướng dẫn sử dụng trong kit này có thể là để điều trị bệnh HIV. Theo các phương án nhất định, hướng dẫn sử dụng trong kit này có thể là để điều trị bệnh HIV.

Theo các phương án nhất định, các dạng đa hình và các dạng solvat được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có tiềm năng thể hiện các tính chất tốt hơn. Ví dụ, theo các phương án nhất định, các dạng đa hình và các dạng solvat được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có tiềm năng thể hiện mức độ ổn định tốt hơn. Mức độ ổn định tốt hơn này có thể có tiềm năng ảnh hưởng có lợi đến việc điều chế hợp chất có công thức I, ví dụ như tạo ra khả năng bảo quản chất trung gian của quy trình trong khoảng thời gian kéo dài. Mức độ ổn định tốt hơn cũng có tiềm năng có lợi đối với chế phẩm hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức II. Theo các phương án nhất định, các dạng đa hình và các dạng solvat được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể có tiềm năng tạo ra năng suất hợp chất có công thức II cao hơn, hoặc có tiềm năng nâng cao chất lượng của hợp chất có công thức II. Theo các phương án nhất định, các dạng đa hình và các dạng solvat được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể thể hiện các tính chất dược động học tốt hơn và/hoặc độ sinh khả dụng có tiềm năng tốt hơn.

Phương pháp

Tổng hợp

Natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat (Công thức II)

(2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (20g) và etanol (80ml) được bổ sung vào bình phản ứng và nâng nhiệt độ lên đến 75°C. Dung dịch nước natri hydroxit (22ml dung dịch 2M) được bổ sung vào trong khoảng thời gian khoảng 30 phút, sau đó huyền phù đặc được giảm nhiệt độ đến 20°C trong khoảng thời gian khoảng một giờ. Natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (50ml) và làm khô trong chân không.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 – 7,07 (m, 2H), 5,20 (dd, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,35 (dd, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,7, 8,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,80 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 1H).

Xác định tính chất

Natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được xác định tính chất theo nhiều kỹ thuật phân tích khác nhau, bao gồm mẫu nhiễu xạ bột tia X (XPPD), phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC), phân tích ghi nhiệt (TGA), và hấp thu hơi động học (DVS) bằng cách áp dụng các quy trình bộc lộ dưới đây.

Nhiễu xạ bột tia X: Phân tích XRPD được thực hiện trên thiết bị nhiễu xạ (PANanalytical XPERT-PRO, PANanalytical B.V., Almelo, Netherlands) bằng cách sử dụng đồng bức xạ (Cu Kα, λ = 1,5418Å). Các mẫu được chuẩn bị để phân tích bằng cách đặt mẫu đã được tạo bột vào giữa vật giữ bằng nhôm có lắp đĩa ở mức nền không. Máy phát điện được vận hành ở mức điện áp 45kV và cường độ dòng điện 40mA. Các khe được sử dụng là Soller 0,02rad., chống khuếch tán 1,0°, và phân kỳ. Tốc độ quay của mẫu là 2 giây. Thực hiện quét 2θ từ 2° đến 40° trong thời gian 5 phút đến 15 phút với bước kích thước 2θ là 0,0167°. Phân tích dữ liệu được thực hiện bởi

X'Pert Highscore phiên bản 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands) và phần mềm xem dữ liệu X'Pert phiên bản 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands).

Mẫu XRPD cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thể hiện trên Hình 1. Mẫu XRPD theo tính toán đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I thể hiện trên Hình 1 được tính bằng cách sử dụng Mercury 3.1 Development (Build RC5). Dữ liệu tinh thể đơn đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được nhập vào Mercury 3.1 Development (Build RC5) để tính mẫu XRPD cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I. Nguyên liệu khối, như nồng độ phân tử gam theo hệ số tỷ lệ giữa nhiệt độ thu được trên Rigaku Miniflex II XRD bằng cách sử dụng thiết lập năng lượng ở mức 40kV, 15mA, tốc độ quét 2.0000 độ mỗi phút, máy đo góc Miniflex 300/600 và gán ASC-6, khoảng quét từ 3.000 độ đến 40.000 độ, khe tới là 1.250 độ, chiều dài của khe giới hạn là 10,0mm, và bộ dò SC-70, khe nhận #1 là 1.250 độ, kiểu quét liên tục, và khe nhận #2 là 0,3mm. Mẫu được chuẩn bị bằng cách dàn phẳng khoảng 20mg chất rắn trên đĩa silic gắn trên vật đỡ bằng kim loại. Nhiệt độ nhận được là ~21°C.

Mẫu XRPD đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thể hiện tiếp trên Hình 8. Mẫu XRPD theo tính toán cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I thể hiện trên Hình 8 được tính bằng cách sử dụng Mercury 3.1 Development (Build RC5). Dữ liệu tinh thể đơn đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được nhập vào Mercury 3.1 Development (Build RC5) để tính mẫu XRPD cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I. Nguyên liệu khối, như nồng độ phân tử gam theo hệ số tỷ lệ giữa nhiệt độ thu được trên Rigaku Miniflex II XRD bằng cách sử dụng các thiết lập về năng lượng 40kV, 15mA, tốc độ quét 2.0000 độ mỗi phút, máy đo góc Miniflex 300/600 và gán ASC-6, khoảng quét từ 3.000 độ

đến 40.000 độ, khe tới 1.250 độ, chiều dài khe giới hạn 10,0mm, và bộ dò SC-70, khe nhận #1 là 1.250 độ, kiểu quét liên tục, và khe nhận #2 là 0,3mm. Mẫu được chuẩn bị bằng cách dàn phẳng khoảng 20mg chất rắn trên đĩa silic gắn trên vật đỡ bằng kim loại. Nhiệt độ nhận là $\sim 21^{\circ}\text{C}$.

Hình 8 so sánh mẫu XRPD theo tính toán của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I với mẫu XRPD theo thử nghiệm của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I. So sánh này cho thấy mức độ thống nhất giữa XRPD theo tính toán và XRPD theo thử nghiệm. Sự thống nhất cao biểu thị cấu trúc tinh thể đã được làm sáng tỏ cũng là cấu trúc tinh thể của nguyên liệu được phân tích một cách trực tiếp theo phương pháp XRPD. Xác định này có thể củng cố dữ liệu trực giao về thành phần của nguyên liệu khối, như phép tính theo hệ số tỷ lượng.

Các pic XRPD được tìm thấy trong Bảng 1 trên đây.

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân: các tính chất nhiệt học của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được đánh giá bằng cách sử dụng dụng cụ phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) (TA Q1000, do TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ, cung cấp). Khoảng từ 1mg đến 10mg mẫu rắn được đặt trong đĩa cân nhôm chuẩn thông với lỗ ghim cho mỗi thử nghiệm và đun nóng ở với tốc độ $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ khi sục nitơ 50ml/phút. Dữ liệu được phân tích bằng cách áp dụng Universal Analysis 2000 phiên bản 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ). Phân tích nhiệt dung hợp được thực hiện bằng tích phân xichma pic nóng chảy thu nhiệt.

DSC đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thể hiện trên Hình 2.

Phân tích nhiệt trọng: phân tích nhiệt trọng (TGA) của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thực hiện trên dụng cụ TGA (TA Q500, do TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ cung cấp). Khoảng từ 1mg đến 10mg mẫu rắn được đặt trong đĩa cân nhôm mở đối với mỗi thử nghiệm và đun nóng ở tốc độ $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ trong điều kiện sục nitơ 60ml/phút. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Universal Analysis 2000 phiên bản

4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ).

TGA đối với natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thể hiện trên Hình 3.

Hấp thu hơi động học: độ ẩm của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được đánh giá ở nhiệt độ khoảng 25°C bằng cách sử dụng dụng cụ hấp thu hơi động học (DVS) (TGA Q5000 do TA Instruments, New Castle, DE, cung cấp). Hiện tượng hấp phụ và giải hấp nước được nghiên cứu dưới dạng hàm số của độ ẩm tương đối (RH) trên khoảng từ 0% đến 90% ở nhiệt độ trong phòng. Độ ẩm trong khoang được làm tăng từ độ ẩm tương đối ban đầu 50% đến độ ẩm tương đối 60% và được giữ cho đến khi chất rắn và khí quyển đạt đến trạng thái cân bằng. Thử nghiệm cân bằng được tiếp tục cho đến khi qua hoặc kết thúc sau 10 giờ. Tại thời điểm này, RH được tăng cao hơn 10% và quy trình này được lặp lại cho đến khi đạt đến độ ẩm tương đối 90% và cân bằng. Trong giai đoạn này, mức độ hấp thụ nước được theo dõi. Đối với quá trình giải hấp, độ ẩm tương đối được giảm theo cách tương tự để đo cả chu kỳ hấp thụ/giải hấp. Chu kỳ này được lặp lại một cách tùy ý. Tất cả các thử nghiệm được vận hành theo cách dm/dt (biến đổi nhiều sau một khoảng thời gian) để xác định điểm cuối cân bằng. Khoảng 3mg natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat rắn được sử dụng. Việc phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng Universal Analysis 2000 phiên bản 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ).

DVS cho natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thể hiện trên Hình 4.

Các dữ liệu chủ dẫn cho hợp chất có công thức II dạng I được tổng kết trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Dữ liệu chủ dẫn cho hợp chất có công thức II dạng I

Dạng và xác định	Du ng môi	Các kích thước tế bào đơn vị					
		Khoảng cách (Å)			Góc (°)		
		a	b	c		β	

Công thức II Dạng I	met anol	9,10 5	1 3,986	31, 384	0	90	0
---------------------------	-------------	-----------	------------	------------	---	----	---

Các nghiên cứu về nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn được thực hiện trên thiết bị nhiễu xạ Bruker APEX II Ultra có K_{α} bức xạ Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Các tinh thể hợp chất theo sáng chế được cắt thành các phần có kích thước $0,22 \text{ mm} \times 0,18 \text{ mm} \times 0,04 \text{ mm}$ và được gắn lên Cryoloop bằng dầu Paraton-N. Dữ liệu được gom trong dòng khí nitơ ở $100 (2) \text{ K}$. Tổng cộng 15725 phản xạ được gom bao hàm các chỉ dẫn, $-9 \leq h \leq 10$, $-13 \leq k \leq 16$, $-37 \leq l \leq 36$. 7163 phản xạ được thấy là độc lập đối xứng, với R_{int} bằng 0,0682. Việc chú dẫn và tinh chỉnh tế bào đơn vị thể hiện hệ mạng tinh thể hình thoi. Nhóm không gian, mà được xác định một cách khác thường khi không có dữ liệu một cách hệ thống, được xác định là $P2_12_12_1$. Dữ liệu được tích hợp bằng cách áp dụng chương trình phần mềm Bruker SAINT và được chia theo tỷ lệ bằng cách sử dụng chương trình phần mềm SADABS. Phân giải theo phương pháp trực tiếp (SHELXT) tạo ra mẫu tách pha hoàn toàn tương thích với cấu trúc đề xuất.

Tất cả các nguyên tử không là hydro được tinh chỉnh không đẳng hướng theo bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ (SHELXL-2014). Tất cả các nguyên tử hydro được đặt bằng cách sử dụng mẫu cuội lên. Vị trí của chúng bị giới hạn so với nguyên tử gốc của chúng bằng cách sử dụng lệnh HFIX thích hợp trong SHELXL-2014. Dữ liệu tinh thể học được tổng kết trong Bảng 2A. Hóa học lập thể tuyệt đối được thiết lập phù hợp với các mẫu đã được nghiên cứu trước của cùng một hợp chất.

Dữ liệu tinh thể học tia X đối với tinh thể đơn cho hợp chất có công thức II dạng I được tổng kết trong Bảng 2A dưới đây.

Bảng 2A: Dữ liệu tinh thể đơn cho hợp chất có công thức II, dạng I

C42 H34 F6 N6 Na2 O10	Nhiệt độ nhận	Nhóm không gian	Z	Kích thước của tế bào đơn vị					
	100(2) K	P212121	4	Khoảng cách (Å)			Góc (°)		
Dạng và Xác định	Dung môi	Dung môi trong mạng tinh thể	Tỷ trọng (Mg/m^3)	a	b	c			

Công thức II Dạng I	Etanol/ DMF	không	^{1,6} 14	⁸ ,9561 (10)	¹ 3,9202 (14)	³ 1,115 (3)	0	0	0
---------------------------	----------------	-------	----------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------------------------	---	---	---

Biên dạng hòa tan

Biên dạng hòa tan thực của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]-oxazepin-8-olat (Công thức II) dạng I theo sáng chế và biên dạng hòa tan thực của dạng I và dạng III có công thức I, axit tự do, (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (đã bộc lộ trong đơn tạm thời yêu cầu cấp patent Mỹ đang xử lý số 62/015,238 nộp ngày 20 tháng 6 năm 2014 có tên sáng chế Các dạng tinh thể của (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-n-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit), được đo bằng cách xác định đặc tính hòa tan API từ diện tích bề mặt không đổi. Khoảng 150mg được chất được nén ở áp suất 1500psi trong thời gian khoảng 3 giây bằng cách sử dụng máy ép thủy lực (Carver Press, Fred Carver, NJ, Mỹ). Dược chất đã ép tạo thành đĩa phẳng (diện tích bề mặt ~0,49cm²), mà được áp lên thiết bị hòa tan (VanKel Industries Inc., Edison, NJ, VK7000, W1120A-0288). Sau đó, đĩa quay (100 vòng/phút) được hạ thấp xuống vào môi trường hòa tan (500ml dung dịch HCl 0,01N) mà được cân bằng đến nhiệt độ 37±1°C. Các mẫu được lấy ra tại thời điểm định trước và nồng độ thuốc được đo bằng cách áp dụng phương pháp UPLC-UV thích hợp. Hằng số tốc độ hòa tan thực (K) được tính bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$C = \frac{KA}{V}t$$

trong đó C là nồng độ của hoạt chất tại thời điểm t, A là diện tích bề mặt của viên nén (~0,49cm²) và V là thể tích của môi trường (500ml). Lưu ý rằng thuật ngữ hoạt chất được dùng trong bản mô tả này để chỉ phân tử gốc, cấu trúc của nó là chung cho cả hợp chất có Công thức I và Công thức II.

Các biên dạng hòa tan có thể được thấy trên Hình 5.

Độ hòa tan

Độ hòa tan của dạng natri theo sáng chế và axit tự do, (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit dạng III trong môi trường có liên quan về mặt sinh học được xác định ở nhiệt độ trong phòng ở dạng hàm số theo thời gian. Độ hòa tan được xác định trong các môi trường có liên quan về mặt sinh học dưới đây: dịch dạ dày tái tạo trạng thái đói (FaSSGF) 0,1mM có độ pH 1,6 (0,08mM taurocholat, 0,02mM lexitin, 34,2mM NaCl); dịch ruột tái tạo trạng thái no (FeSSIF) 18,75mM có độ pH 5 (15mM taurocholat, 3,75mM lexitin, 0,12M NaCl); và dịch ruột tái tạo trạng thái đói (FaSSIF) 3,75mM có độ pH=5 (3mM taurocholat, 0,75mM lexitin, 0,10M NaCl). Khoảng 20mg dược chất được trộn trên đĩa khuấy bằng từ tính trong 50ml môi trường có liên quan về mặt sinh học. Các mẫu (~1ml) được lấy ra 5 phút đến 10 phút một lần trong thời gian 2 giờ. Các mẫu được lọc/ly tâm ngay lập tức trong thời gian 10 phút trong ống Spin-X có bộ phận lọc nylon 0,45µm. Dịch lọc tạo ra được phân tích bằng cách áp dụng phương pháp UPLC-UV thích hợp.

Biên dạng độ hòa tan trong FaSSGF có thể được thấy trên Hình 6. Biên dạng độ hòa tan trong FeSSIF và FaSSIF có thể được thấy trên Hình 7.

Độ sinh khả dụng

Độ sinh khả dụng của natri (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat (Công thức II) dạng I là ngang bằng độ sinh khả dụng của (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (Công thức I) dạng III.

Mỗi nhóm dùng liều gồm 6 con chó săn đực thuần chủng không đại. Tại thời điểm dùng liều, các con chó này nặng khoảng từ 10kg đến 13kg. Các con chó này bị bỏ đói qua đêm trước khi dùng liều và đến 4 giờ sau khi dùng liều. Mỗi đối tượng được điều trị sơ bộ bằng pentagastrin (6µg/kg) và được dùng liều 30 phút sau bằng một viên nén chứa 25mg hợp chất có công thức II dạng I hoặc công thức I dạng III. Mỗi đối tượng được cung cấp 10ml nước để hỗ trợ việc nuốt.

Các mẫu máu tĩnh mạch theo đợt (khoảng 1ml mỗi mẫu) được lấy từ từng con chó tại thời điểm 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, và 24,0 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được gom vào các ống nghiệm Vacutainer™ chứa EDTA-K2 làm chất chống

đông và ngay lập tức được đặt lên ly tâm nước đá ướt để lấy huyết thanh. Phương pháp LC/MS/MS được áp dụng để đo nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết thanh. Phần phân ước 100µl của từng mẫu huyết thanh được bổ sung vào đĩa sạch loại 96 lỗ, và 400µl axetonitril lạnh/dung dịch chất nội chuẩn (ACN)/(ISTD) được bổ sung vào. Sau khi kết tủa protein, phần phân ước 110µl dịch nổi được chuyển sang đĩa sạch loại 96 lỗ và pha loãng bằng 300µl nước. Phần phân ước 25µl dung dịch nêu trên được nạp vào hệ TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng cao áp Hypersil Gold C₁₈ (50 X 3,0mm, 5µm; bộ phận Thermo-Hypersil # 25105-053030). Bơm nhí phân seri Agilent 1200 (bơm P/N G1312A Bin) được sử dụng để rửa giải và phân tách, và máy lấy mẫu tự động HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) được sử dụng để nạp mẫu. Quang phổ kế khối lượng tứ cực chấp ba TSQ Quantum Ultra được sử dụng trong mô hình theo dõi phản ứng chọn lọc (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Sắc ký lỏng được thực hiện bằng cách sử dụng hai pha động: pha động A chứa 1% axetonitril trong dung dịch nước amoni format 2,5mM có độ pH bằng 3,0, và pha động B chứa 90% axetonitril trong dung dịch amoni format 10mM có độ pH bằng 4,6. Phân tích được động học phi mô hình được thực hiện trên dữ liệu nồng độ trong huyết thanh theo thời gian. Dữ liệu thu được được thể hiện trong Bảng 3: F (%) chỉ mức độ sinh khả dụng qua đường miệng; AUC để chỉ diện tích dưới đường cong và là số đo về tổng mức tiếp cận huyết thanh của hợp chất chỉ định; C_{max} chỉ pic nồng độ huyết tương của hợp chất sau khi dùng.

Bảng 3: Độ sinh khả dụng của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I và (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit dạng III.

Dạng	Bào chế	%F	AUC _{0-∞} uối cùng (uM x giờ)	C _{max} (uM)
Công thức I Dạng III	Nghiền tạo hạt khô ¹	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
Công thức II Dạng I	Nghiền tạo hạt khô ²	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1

¹ viên nén: 30% hoạt chất, 56% xenluloza vi tinh thể, 13% croscarmeloza natri, 1% magie stearat

² viên nén: 30% hoạt chất, 56% xenluloza vi tinh thể, 13% croscarmeloza natri, 1% magie stearat

Độ ổn định

Tính ổn định của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I được thử. Như thấy được trong Bảng 4 dưới đây, hợp chất này là ổn định sau bốn tuần bảo quản trong các điều kiện thúc đẩy. Trong Bảng 5, AN chỉ chuẩn hóa diện tích và là diện tích pic tương đối của hoạt chất so với các tạp chất khác và các thành phần chứa trong mẫu đó. LS chỉ mức độ không ổn định và là lượng hoạt chất có mặt so với lượng theo lý thuyết.

Bảng 4: Mức độ ổn định của natri (2R,5S,13aR)-7,9-đioxo-10-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat dạng I

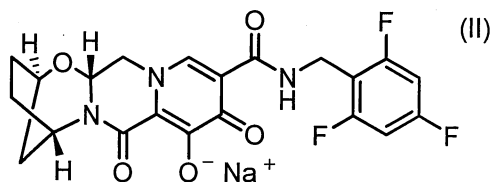
Các điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tuần)	% AN	% LS
Nguyên liệu ban đầu	0	94,4 ± 0,1	99,8 ± 0,1
40°C (đóng kín)	1	95,2 ± 0,3	108,0 ± 0,2
	2	94,4 ± 0,1	102,4 ± 0,1
	4	94,4 ± 0,0	97,0 ± 0,0
40°C/75% độ ẩm tương đối (mở)	1	94,9 ± 0,1	103,3 ± 6,9
	2	94,4 ± 0,0	108,5 ± 0,4
	4	94,4 ± 0,0	102,9 ± 0,1
25°C/60% độ ẩm tương đối (mở)	1	95,0 ± 0,2	104,8 ± 0,1
	2	94,4 ± 0,1	101,6 ± 0,1
	4	94,4 ± 0,0	103,0 ± 0,8

Mọi tài liệu viện dẫn kể cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu công bố

trích dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn, như là từng tài liệu trong số đó được kết hợp vào một cách riêng rẽ. Ngoài ra, cần hiểu rằng, trong phần bộc lộ sáng chế trên đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thực hiện một số thay đổi hoặc cải biến nhất định đối với sáng chế, và các phương án tương đương này sẽ vẫn thuộc phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức II:



2. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ hợp chất này là tinh thể.
3. Hợp chất theo điểm 2, khác biệt ở chỗ mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các pic ở 2- θ khoảng 5,5°, 16,1°, và 23,3° $\pm$ 2- θ 0,2°.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn có các pic ở 2- θ khoảng 22,1°, và 28,5° $\pm$ 2- θ 0,2°.
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn có các pic ở 2- θ khoảng 22,5° và 19,5° $\pm$ 2- θ 0,2°.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) còn có các pic ở 2- θ khoảng 26,6° và 17,9° $\pm$ 2- θ 0,2°.
7. Hợp chất theo điểm 2, khác biệt ở chỗ mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các pic ở 2- θ khoảng 5,5°, 16,1°, 17,9°, 19,5°, 22,1°, 22,5°, 23,3°, 26,6° và 28,5° $\pm$ 2- θ 0,2°.
8. Hợp chất theo điểm 2, khác biệt ở chỗ mẫu đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) cơ bản như được bộc lộ trên hình 2.
9. Hợp chất theo điểm 2, khác biệt ở chỗ mẫu hấp thu hơi động học (DVS) cơ bản như được bộc lộ trên hình 4.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, khác biệt ở chỗ hợp chất này được hydrat một phần hoặc hoàn toàn.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, khác biệt ở chỗ là khan hoặc cơ bản khan.

12. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, và chất mang dược dụng hoặc tá dược.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này còn chứa một đến ba tác nhân bổ sung điều trị bệnh, trong đó mỗi tác nhân bổ sung điều trị bệnh là thuốc chống HIV.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó các tác nhân bổ sung điều trị bệnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleotit của HIV, và các thuốc khác để điều trị bệnh HIV.

15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó ít nhất hai tác nhân trong số các tác nhân bổ sung điều trị bệnh là chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV.

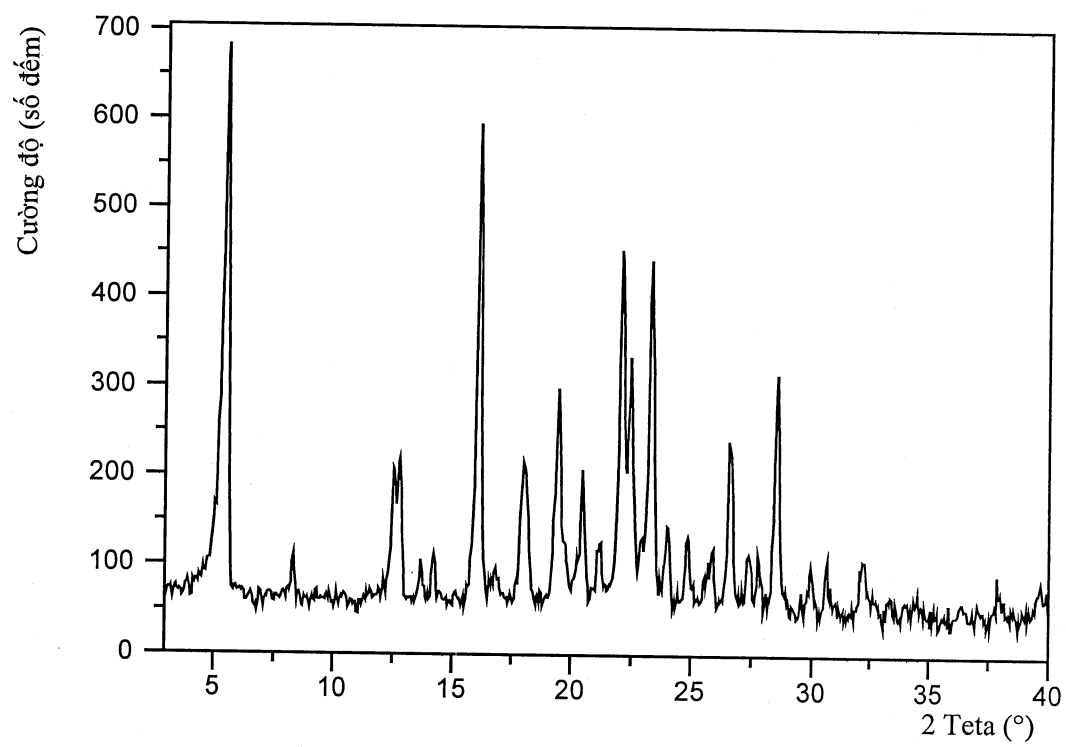
16. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này còn chứa tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin.

17. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này còn chứa tenofovir alafenamit và emtricitabin.

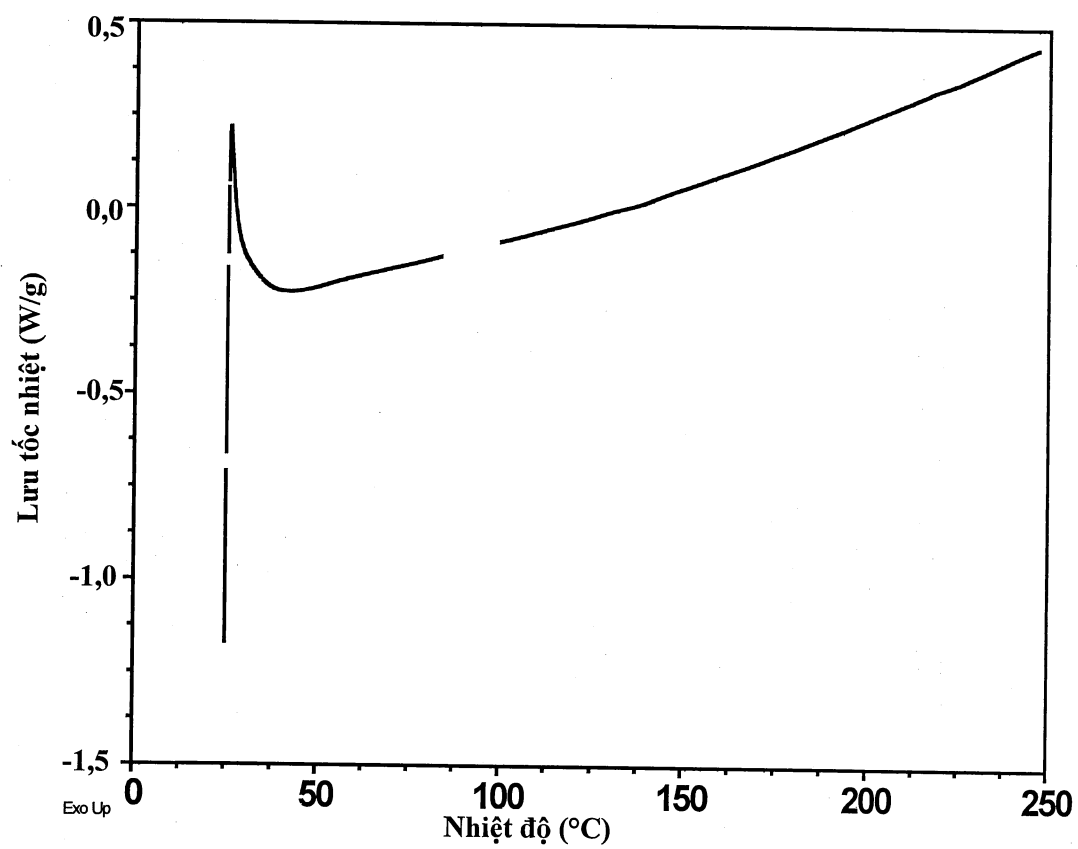
18. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này còn chứa tenofovir alafenamit hemifumarat và emtricitabin.

19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 18, trong đó dược phẩm này ở dạng liều đơn vị.

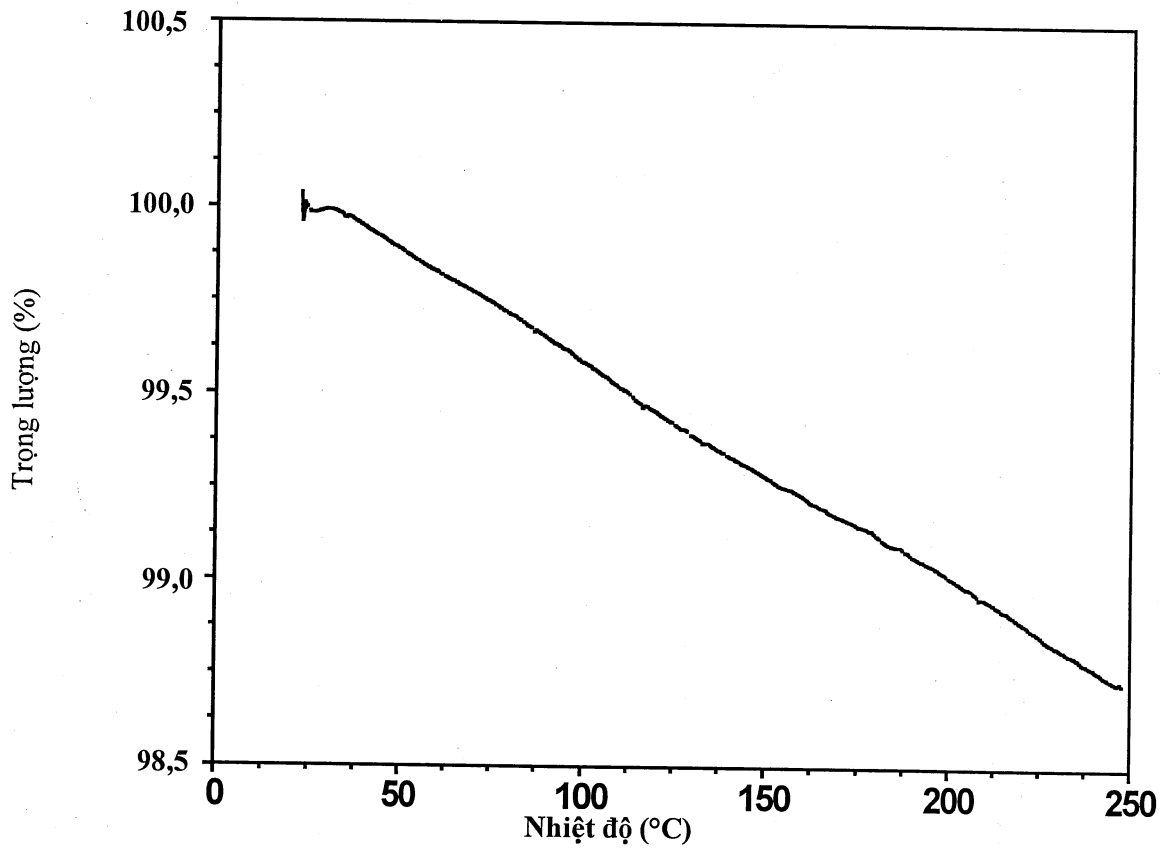
20. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó dạng liều đơn vị là viên nén.



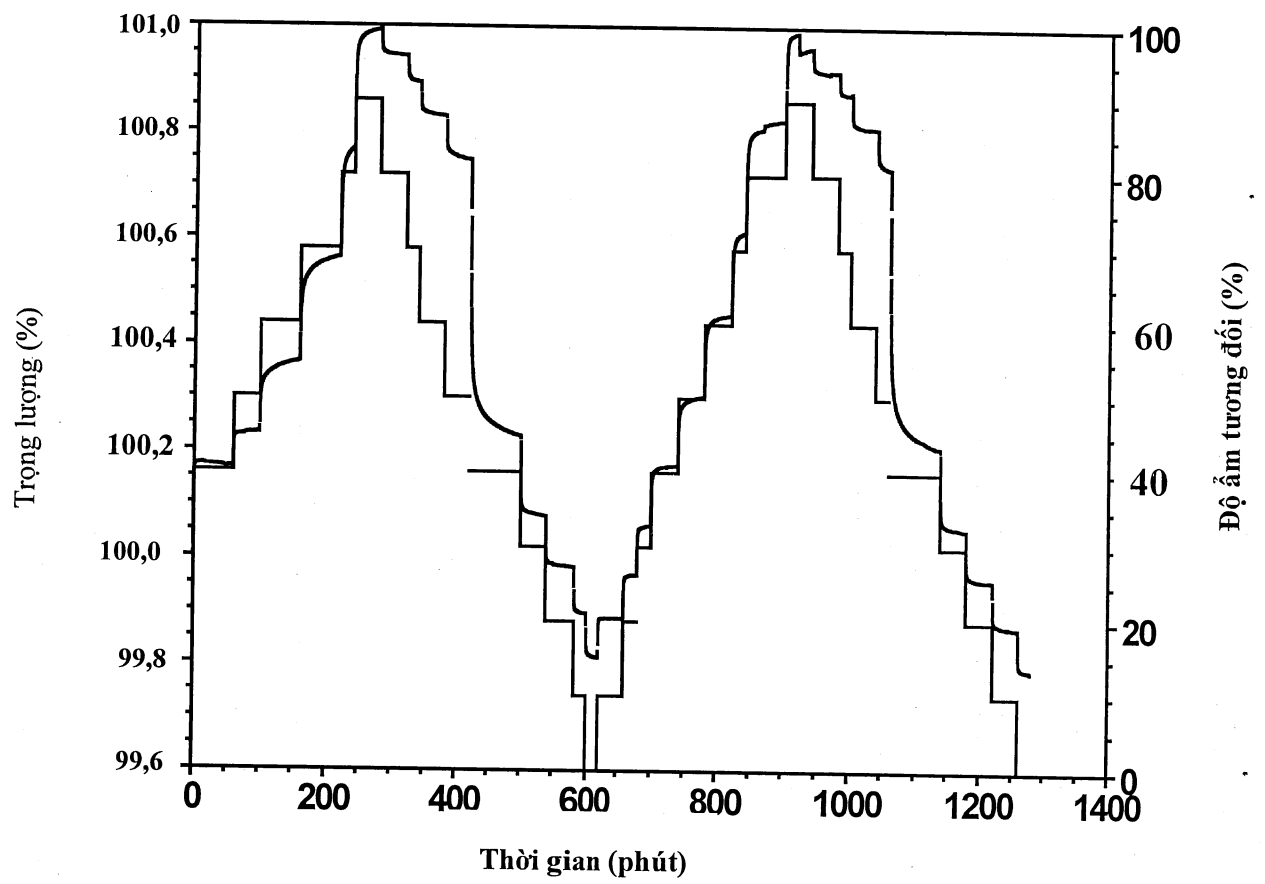
Hình 1



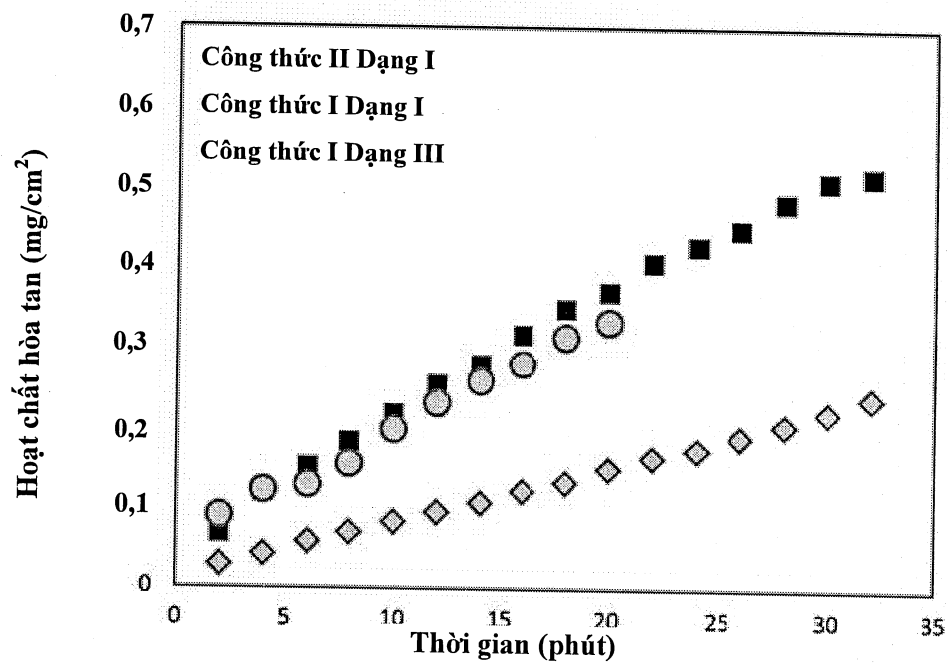
Hình 2



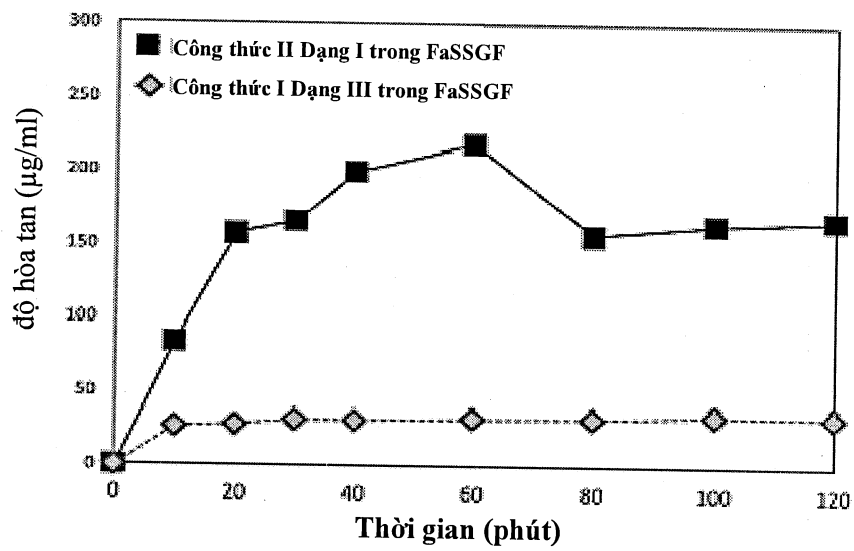
Hình 3



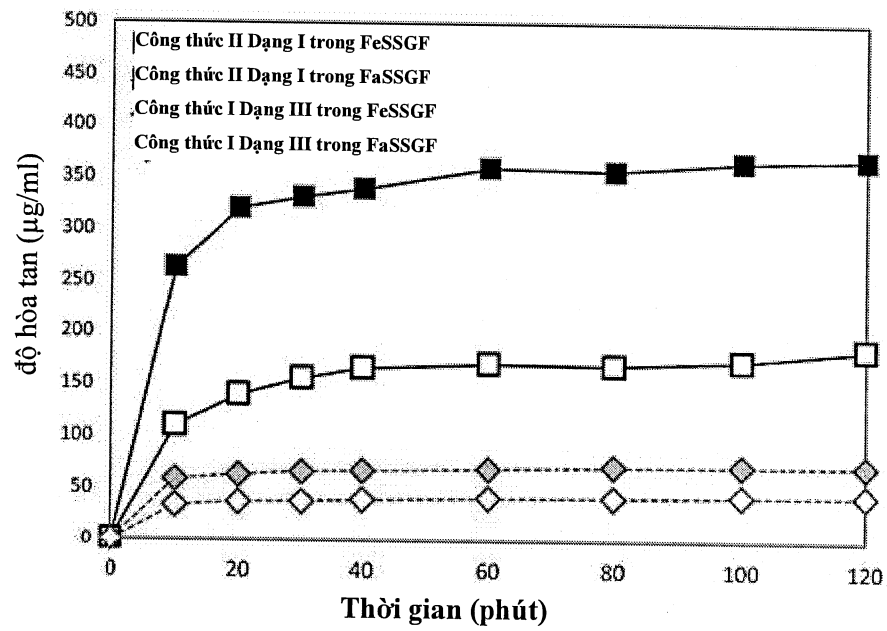
Hình 4



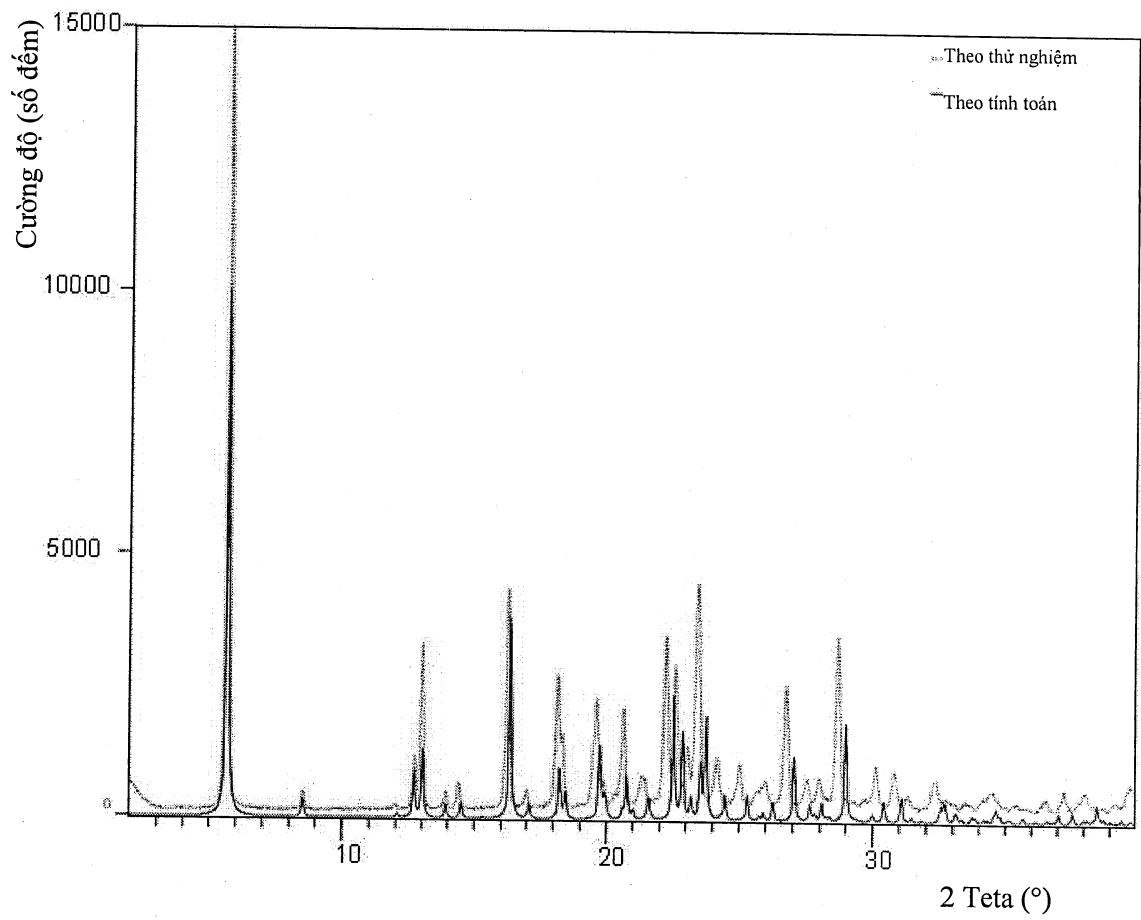
Hình 5



Hình 6



Hình 7



Hình 8