



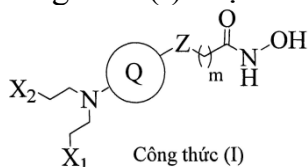
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ A61K 31/4184; A61P 35/00; A61K 31/16; A61K 31/4164 (13) B



- (21) 1-2014-01231 (22) 14/09/2012
(86) PCT/US2012/055277 14/09/2012 (87) WO2013/040286 A2 21/03/2013
(30) 61/536038 18/09/2011 US; 61/602408 23/02/2012 US
(45) 27/07/2020 388 (43) 25/09/2014 318A
(73) Euro-Celtique S.A. (LU)
2, avenue Charles de Gaulle, L-1653 Luxembourg, Luxembourg
(72) CHEN, Yu (CN); YANG, Lan (CN); FENG, Feiyu (CN); GE, Qiufu (CN); GUO, Dianwu (CN); CHEN, Yi (CN).
(74) Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI)

(54) DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM ĐÔNG KHÔ CỦA DƯỢC PHẨM CHỨA
XYCLOPOLYSACARIT ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa: (a) xyclopolysacarit và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



trong đó X_1 , X_2 , Q, Z, và m được xác định như trong bản mô tả này. Ngoài ra, sáng chế đề xuất các dược phẩm này được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh miễn dịch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các dược phẩm để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư là một trong số các loại bệnh đe dọa tính mạng con người nhất, trong đó các tế bào của cơ thể phát triển không thể kiểm soát được. Theo dữ liệu mới nhất từ Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society), ước tính có 1,6 triệu ca mới mắc ung thư ở Mỹ trong năm 2011. Ung thư là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở nước Mỹ (đứng thứ hai chỉ sau bệnh tim) và cướp đi hơn 570000 tính mạng vào năm 2011. Trên thực tế, ước tính rằng 50% nam giới và 33% nữ giới sống tại Mỹ sẽ phát triển một loại ung thư nào đó trong cuộc đời của họ. Do đó, ung thư gây ra gánh nặng lớn về sức khỏe cộng đồng và chi phí lớn tại Mỹ. Hàng thập kỷ nay, phẫu thuật, hóa trị và xạ trị là các phương pháp được sử dụng để điều trị các loại ung thư. Bệnh nhân thường trải qua sự kết hợp của các phương pháp điều trị này tùy theo loại bệnh và mức độ bệnh. Tuy nhiên hóa trị là lựa chọn quan trọng nhất cho bệnh nhân ung thư khi không thể phẫu thuật.

Bendamustin, một liệu pháp hóa học nổi tiếng lần đầu tiên được tổng hợp vào năm 1963, bao gồm gốc hơi cay nitơ alkyl hóa và gốc benzimidazol giống như purin với tác dụng tương tự purin được đề xuất (Barman Balfour JA, et al, *Drugs* 2001; 61: 631-640). Bendamustin được thể hiện là có hoạt tính chính chống lại các u limpho cấp thấp (Herold M, et al., *Blood*, 1999; 94, Suppl 1: 262a), đa u tủy (Poenisch W, et al., *Blood* 2000; 96, Suppl 1: 759a), và một số u rắn (Kollmannsberger C, et al., *Anticancer Drugs* 2000; 11: 535-539). Ngoài ra, còn có báo cáo cho rằng bendamustin tạo ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình một cách hiệu quả ở các tế bào u limpho (Chow KU, et al., *Haematologica*, 2001; 86: 485-493). Vào tháng 3 năm 2008, FDA cấp giấy phép bán bendamustin để điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL). Vào tháng 10 năm 2008, FDA cấp thêm giấy phép bán bendamustin để điều trị ung thư hạch bạch huyết tế bào B không đau (B-cell

non-Hodgkin's lymphoma - NHL) mà đã tiến triển trong suốt hoặc trong vòng 6 tháng điều trị bằng rituximab hoặc chế độ chứa rituximab.

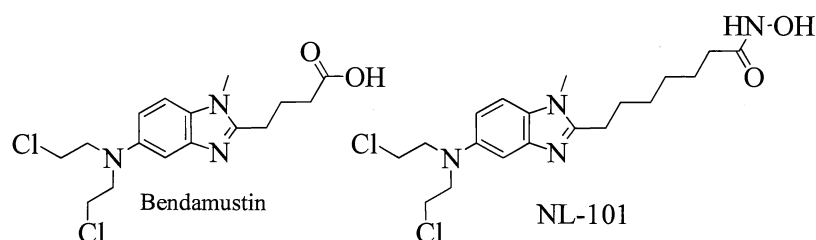
Hoạt tính lâm sàng của Bendamustin khi là đơn chất và trong hỗn hợp với các thuốc trị liệu hóa học và trị liệu miễn dịch khác, kết hợp với sự thiếu tính kháng chéo tiềm ẩn của nó với nhiều chất hóa trị khác khiến cho bendamustin là một liệu pháp hấp dẫn cho các bệnh nhân mới được chẩn đoán và có khối u ác tính huyết học khó chữa. [Leoni LM, *Semin Hematol.* 2011 Apr; 48 Suppl 1:S4-11]. Hiện nay, Bendamustin có khoảng 75 cuộc thử nghiệm lâm sàng hoạt tính đối với nhiều loại dấu hiệu ung thư, chẳng hạn u bạch huyết, u limpho, ung thư phổi tế bào nhỏ, đa u tủy, MDS, ung thư buồng trứng, ung thư vú, và khối u não. Bendamustin, được bán bởi Cephalon (TREANDA™), có doanh số bán hàng hàng năm là 393 triệu đô la Mỹ tại Mỹ vào năm 2010, và hơn 500 triệu đô la Mỹ tại Mỹ vào năm 2011. Doanh số cao nhất vào năm 2014 có thể đạt đến 1 tỷ đô la Mỹ. Sự độc quyền thị trường Bendamustin tại Mỹ sẽ hết hạn vào năm 2015.

Mặc dù Bendamustin đóng góp lớn cho phương pháp điều trị ung thư, nhưng những độc tính giới hạn liều dùng và tính kháng thuốc của nó vẫn còn là những rào cản lớn trong việc sử dụng trong lâm sàng.

Trong những năm gần đây, histon deacetylaza (HDAC - histone deacetylases) nổi lên như một đích điều trị bệnh ung thư quan trọng [Minucci, S. *et al.*, *Nat Rev Cancer* 2006, 6, 38-51]. Các enzym HDAC ở người có 18 chất đồng phân được nhóm thành nhóm I-IV theo tính đồng đẳng trình tự của chúng. Nhóm I, II và IV được gọi chung là HDAC cổ điển bao gồm 11 thành viên. Nhóm III HDAC gồm 7 enzym và chúng phân biệt với các thành viên HDAC khác, do đó được gọi bằng thuật ngữ duy nhất là các sirtuin. Sự ức chế enzym HDAC dẫn đến sự axetyl hóa histon mà được kết hợp với sự tổ chức lại của chromatin và đóng vai trò then chốt trong việc điều tiết biểu sinh sự biểu hiện gen. Ngoài ra, các chất ức chế HDAC đã được thể hiện là khởi phát sự axetyl hóa của nhiều protein không phải histon quan trọng như HSP90, alpha-tubulin, Ku-70, Bcl-6, importin, cortactin, p53, STAT1, E2F1, GATA-1 và NF-kB, mà có thể làm thay đổi nhiều hệ thống phát tín hiệu quan trọng liên quan đến điều trị ung thư. Cơ chế hoạt động cơ bản của các chất ức chế HDAC bao gồm sự biệt hóa, sự hãm

chu kỳ tế bào, sự ức chế sự sửa chữa ADN, sự gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, sự điều chỉnh đi lên của các chất triệt khối u, sự điều chỉnh đi xuống của các nhân tố phát triển, các yếu tố bất lợi oxy hóa và sự tự tiêu. Trong thập kỷ qua, một số lượng lớn chất ức chế HDAC có cấu trúc khác nhau đã được xác định và ít nhất 12 chất ức chế HDAC hiện được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng ở người để điều trị bệnh ung thư, bao gồm axit béo mạch ngắn (axit valproic), các hydroxamat (SAHA, LBH589, PXD101, JNJ-26481585, ITF2357, CUDC-101), các tetrapeptit mạch vòng (FK-228), benzamit (MS-275), và nhiều hợp chất khác (CHR-3996, 4SC-201, SB939). Trong số chúng, SAHA và FK-228 đã được phê duyệt bởi FDA Mỹ để sử dụng trong điều trị u limpho tế bào T ở da tiến triển.

WO/2010/085377 đã báo cáo về NL-101, một dẫn xuất Bendamustin hai nhóm chức hàng đầu mà có khả năng ức chế hiệu nghiệm quá trình HDAC. Cấu trúc của thuốc gốc Bendamustin và NL-101 được thể hiện dưới đây:



Thử nghiệm sinh học cho thấy rằng NL-101 ức chế mạnh mẽ enzym HDAC (HDAC1 IC₅₀ 9 nM). NL-101 được gửi đến NCI (NSC# 751447) để sàng lọc kênh dòng tế bào NCI-60. Dữ liệu cho thấy rằng NL-101 mạnh gấp khoảng $\times 25-100$ lần so với Bendamustin trong các dòng tế bào NCI-60 - là dòng tế bào điển hình của nhiều loại bệnh ung thư ở người. Sáu mươi trị số GI₅₀ (mỗi trị số cho mỗi dòng tế bào) tạo nên vân tay của NL-101 và dựa vào vân tay này, phân tích SO SÁNH được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán SO SÁNH trên trang web NCI DTP. Hệ số tương quan Pearson (PCC) >0,8 chỉ ra hơn 65% đồng ý về các dạng độ nhạy của hai hợp chất và khả năng có thể xảy ra lớn của cơ chất tác dụng chung. Kết quả SO SÁNH cho thấy rằng dấu in của NL-101 không tương quan nhiều với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất tổng hợp NSC (>140,000). Trên thực tế, hợp chất phù hợp nhất là epidoxoform (dẫn xuất doxorubicin) với PCC là 0,676. Sự so sánh trực tiếp giữa NL-101, và mù tạc nitơ truyền thống (ví dụ, bendamustin, melphalan, và clorambuxil) thể hiện hệ số

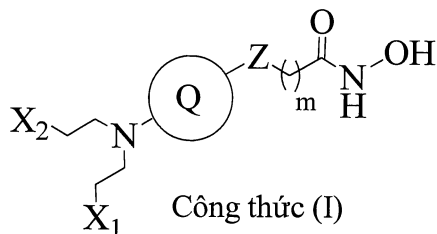
tương quan yếu ($PCC < 0,483$). Kết quả SO SÁNH này gợi ý rằng NL-101 không chỉ là mù tạc nitơ truyền thống khác mà còn sở hữu các tính năng cơ học độc đáo mà phân biệt nó với các chất alkyl hóa ADN truyền thống. Nói cách khác, NL-101 được hi vọng là không kháng chéo với các chất alkyl ADN truyền thống. Do đó, NL-101 có thể có ứng dụng tiềm ẩn rộng cho các bệnh nhân ung thư - những người kháng, tái phát hoặc khó chữa với các chất alkyl hóa ADN truyền thống như bendamustin, melphalan, cisplatin, và temozolomit.

Chúng tôi đã phát triển chế phẩm thể hệ thứ nhất của NL-101 cho nghiên cứu trên cơ thể sống, chế phẩm này chứa 6mg/ml NL-101 trong hệ đệm (1,5% axit axetic/0,2% NaOH) với trị số pH là khoảng 4. Nghiên cứu trên động vật sử dụng chế phẩm thể hệ thứ nhất của NL-101 cho thấy hiệu quả tuyệt vời trên cơ thể sống ở các mô hình động vật như mô hình bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp dương tính với nhiễm sắc thể Philadelphia kháng imatinib (Ph+ ALL) và ung thư phổi. Ph+ ALL là bệnh bạch cầu phổ biến ở người lớn ($\approx 35\%$ ALL ở người lớn) và mang tiên lượng bệnh xấu. Vincristin (VCR), doxorubicin (Dox), cytarabin (AraC), và cyclophosphamide (CTX) là liệu pháp hóa học truyền thống để điều trị Ph+ ALL. Dữ liệu của chúng tôi cho thấy rằng liều dùng đơn NL-101 (60mpk) có tính hiệu quả trên cơ thể sống tốt hơn nhiều so với bendamustin, SAHA, VCR, Dox, AraC, và CTX (mỗi liều tại MTD) trong mô hình Ph+ ALL kháng imatinib. Việc định lượng hàng tuần NL-101 ở liều dùng 60mg/kg có hiệu quả tương tự như Sprycel, Sprycel là thuốc nhắm dòng thứ hai được phê duyệt bởi FDA để điều trị Ph+ ALL. Tuy nhiên, không may là chế phẩm thể hệ thứ nhất của NL-101 có những nhược điểm lớn, chẳng hạn trị số pH thấp, khả năng kết tủa sau tiêm, và một loạt các tác dụng phụ (ví dụ, đuôi chuột bị tổn thương sau khi tiêm đường tĩnh mạch và đôi khi chuột chết đột ngột sau khi tiêm nhanh đường tĩnh mạch do độc tính lên tim). Do đó, rất cần phát triển một chế phẩm thể hệ mới của NL-101 mà có thể khắc phục thiếu sót của chế phẩm thể hệ thứ nhất, cụ thể là độc tính lên tim, và có thể được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng ở người trong tương lai.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm để điều trị bệnh ung thư.

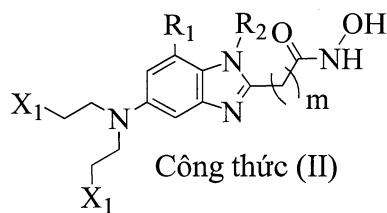
Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm (a) xyclopolysacarit và (b) hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



Trong công thức I, m là 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16; Z được xóa, C(R_aR_b), O, S, C(O), N(R_a), SO₂, OC(O), C(O)O, OSO₂, S(O₂)O, C(O)S, SC(O), C(O)C(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), S(O₂)N(R_a), N(R_a)S(O₂), OC(O)N(R_a), N(R_a)C(O)O, N(R_a)C(O)S, hoặc N(R_a)C(O)N(R_b), trong đó mỗi nhóm trong số R_a và R_b độc lập là H, alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl; X₁ và X₂ độc lập là halo hoặc OSO₂R_c, trong đó R_c là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl; và Q là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập tùy ý được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, halo, nitro, oxo, -C=NH, xyano, alkyl-R_d, OR_d, OC(O)R_d, OC(O)OR_d, OC(O)SR_d, SR_d, C(O)R_d, C(O)OR_d, C(O)SR_d, C(O)NR_eR_f, SOR_d, SO₂R_d, NR_eR_f, hoặc N(R_e)C(O)R_f, trong đó mỗi R_d, R_e, và R_f, độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, xyano, amin, nitro, hydroxy, hoặc alkoxy.

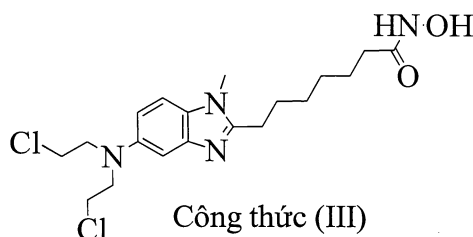
Một tập con của các hợp chất mô tả trên đây bao gồm các hợp chất trong đó X₁ và X₂ độc lập là halo; Z được loại bỏ, CH₂, O, CO, NH, SO₂, OC(O), C(O)O, C(O)S, NHC(O), C(O)NH, OC(O)NH, NHC(O)O, hoặc NHC(O)S; m là 5, 6, 7, hoặc 8; và Q là aryl hoặc heteroaryl 9-10 nguyên tử.

Một tập con ưu tiên của các hợp chất mô tả trên đây có công thức (II):



, trong đó R_1 và R_2 độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, halo, $-C=NH$, amin, xyano, hydroxy, hoặc alkoxy.

Hợp chất được ưu tiên nhất của hợp chất mô tả trên đây có công thức (III) (tức là NL-101):



Theo khía cạnh khác, muối được dụng là muối hydroclorua, muối hydrobromua, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, fumarat, sulfat, bisulfat, succinat, xitrat, phosphat, maleat, nitrat, tatrát, benzoat, bio carbonat, carbonat, muối natri hydroxit, muối canxi hydroxit, muối kali hydroxit, muối tromethamin, hoặc các hỗn hợp của chúng. Muối được dụng được ưu tiên hơn là muối hydroclorua, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, succinat, xitrat, maleat, tatrát, hoặc các hỗn hợp của chúng. Muối được dụng được ưu tiên nhất là muối axetat.

Theo khía cạnh khác, xyclopolsacarit được ưu tiên là α -xycloextrin hoặc dẫn xuất của nó, β -xycloextrin hoặc dẫn xuất của nó, và γ -xycloextrin hoặc dẫn xuất của nó. Xyclopolsacarit được ưu tiên hơn là β -xycloextrin hoặc dẫn xuất của nó. Xyclopolsacarit được ưu tiên nhất là hydroxypropyl β -xycloextrin, hoặc sulfobutylete β -xycloextrin.

Như được thể hiện dưới đây trong ví dụ 6, ngạc nhiên phát hiện ra rằng chế phẩm chứa NL-101 và hydroxypropyl β -xycloextrin có thể làm giảm đáng kể độc tính lên tim trên cơ thể sống. Hơn nữa, như được thể hiện dưới đây trong ví dụ 10, trong mô hình A549 ghép ngoại lai NSCLC, động vật được điều trị bằng chế phẩm chứa NL-101 và hydroxypropyl β -xycloextrin thể hiện kích thước u giảm đáng kể so với động vật được điều trị bằng thuốc gốc Bendamustin và nhóm tá dược.

Chế phẩm theo sáng chế hữu ích trong điều trị cho bệnh nhân có khối u. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc ngăn ngừa và điều trị bệnh miễn dịch.

Các tác giả sáng chế này cũng mô tả phương pháp điều trị chứng rối loạn khối u (ví dụ, ung thư, hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh tăng sinh tủy xương) bằng cách cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu chế phẩm của các hợp chất nêu trên.

Hơn nữa, các tác giả sáng chế này cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh miễn dịch (ví dụ, viêm khớp dạng thấp và đa xơ cứng) bằng cách cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu chế phẩm chứa các hợp chất nêu trên.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án của sáng chế được trình bày trong phần mô tả dưới đây. Các dấu hiệu, đối tượng và ưu điểm của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

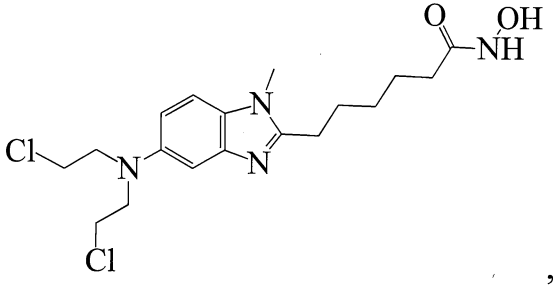
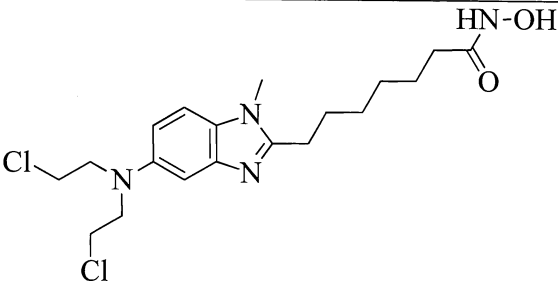
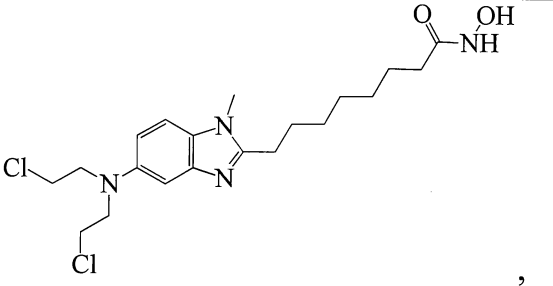
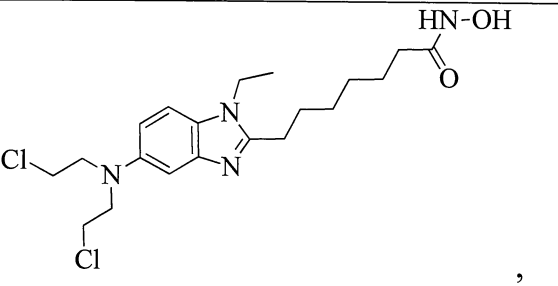
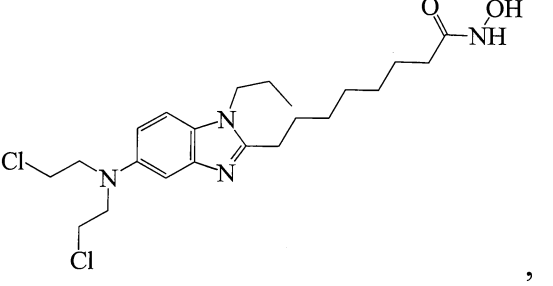
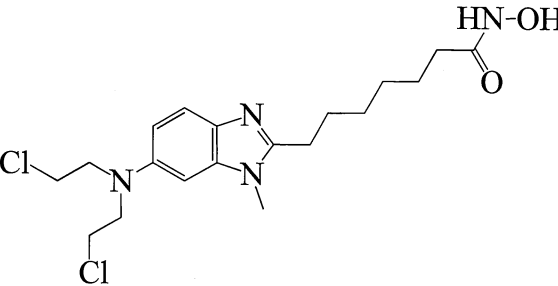
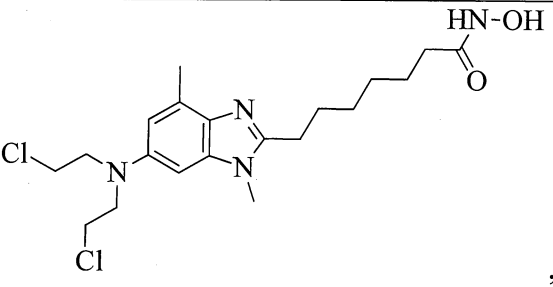
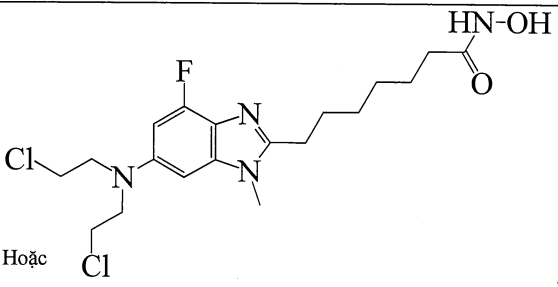
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa (a) xyclopolysacarit, và (b) hợp chất có công thức (I) được minh họa ở trên, hoặc các đồng phân hình học của nó, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các muối được dụng, tiền được chất và các solvat của chúng.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa (a) xyclopolysacarit, và (b) hợp chất có công thức (II) được minh họa trên đây, hoặc các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các muối được dụng, các tiền được chất và các solvat của nó.

Theo phương án được ưu tiên nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa (a) xyclopolysacarit, và (b) hợp chất có công thức (III) được minh họa trên đây, hoặc các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các muối được dụng, các tiền được chất và các solvat của nó.

Các hợp chất ví dụ được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử carbon không đối xứng. Theo đó, các hợp chất có thể tồn tại là các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc hỗn hợp của chúng. Sự tổng hợp các hợp chất có thể sử dụng raxemat, các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh làm nguyên liệu ban đầu hoặc làm chất trung gian. Các hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh. Tương tự, các hỗn hợp đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách sử dụng kỹ thuật giống nhau hoặc các kỹ thuật khác đã biết trong lĩnh vực. Mỗi nguyên tử trong số các nguyên tử

carbon không đối xứng có thể là có cấu hình R hoặc S và cả hai cấu hình này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Nên biết rằng các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại và tùy ý được sử dụng ở dạng muối, solvat và tiền dược chất mà được biến đổi trên cơ thể sống thành các hợp chất của sáng chế. Ví dụ, nằm trong phạm vi của sáng chế là sự biến đổi các hợp chất theo sáng chế thành và sử dụng chúng ở dạng các muối dược dụng của chúng được dẫn xuất từ các axit và bazơ hữu cơ và vô cơ khác nhau theo các quy trình đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Khi các hợp chất của sáng chế có dạng bazơ tự do, các hợp chất có thể được điều chế là muối bổ sung axit được dụng bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ, ví dụ, các hydrohalogenua như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua; các axit vô cơ khác và các muối tương ứng như sulfat, nitrat, phosphat, v.v.; và alkyl và các monoarylsulfonat như etansulfonat, toluensulfonat và benzensulfonat; và các axit hữu cơ khác và các muối tương ứng của chúng như axetat, tetrat, maleat, suxinat, xitrat, benzoat, salixylat và ascorbat. Các muối bổ sung axit khác theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, adipat, alginat, arginat, aspartat, bisulfat, bisulfit, bromua, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, caprylat, clorua, clobenzoat, xyclopentanpropionat, digluconat, dihydrophosphat, dinitrobenzoat, dodexylsulfat, fumarat, galacterat (từ axit mucic), galacturonat, glucoheptonat, gluconat, glutamat, glyxerophosphat, hemisuxinat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hipurat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, iotua, isethionat, iso-butytrat, lactat, lactobionat, malat, malonat, mandelat, metaphosphat, metansulfonat, metylbenzoat, monohydrophosphat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, oleat, pamoat, pectinat, persulfat, phenylaxetat, 3-phenylpropionat, phosphat, photphonat và phtalat. Phải công nhận rằng dạng bazơ tự do thường khác với các dạng muối tương ứng của chúng một chút về các đặc tính vật lý như tính tan trong dung môi phân cực, nhưng mặt khác các muối tương đương với các dạng bazơ tự do tương ứng với các mục đích theo sáng chế.

Khi các hợp chất theo sáng chế có dạng axit tự do, muối cộng bazơ được dụng có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của hợp chất phản ứng với bazơ

hữu cơ hoặc vô cơ được dùng. Các ví dụ về các bazơ này là các hydroxit kim loại kiềm gồm kali, natri và các liti hydroxit; các hydroxit kim loại kiềm thổ như các bari và canxi hydroxit; các alkoxit kim loại kiềm, ví dụ, kali etanolat và natri propanolat; và các bazơ hữu cơ khác nhau như amoni hydroxit, piperidin, dietanolamin và N-metylglutamin. Ngoài ra còn bao gồm các muối nhôm của các hợp chất theo sáng chế. Các muối bazơ khác theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở muối đồng, muối sắt II, muối sắt III, muối liti, muối magie, muối mangan III, muối mangan II, muối kali, muối natri và muối kẽm. Các muối bazơ hữu cơ bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, muối của các amin bậc hai và bậc ba, các amin được thể gồm các amin được thể xảy ra tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion cơ bản, ví dụ arginin, betain, caffein, cloprocain, colin, N,N'-dibenzyletylendiamin (benzathin), dicyclohexylamin, dietanolamin, 2-diethylaminoetanol, 2-dimethylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lidocain, lysin, meglumin, N-metyl-D-glucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, các purin, theobromin, trietanolamin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin và tris-(hydroxymetyl)-methylamin (trometamin). Phải công nhận rằng các dạng axit tự do thường khác một chút so với các dạng muối tương ứng về các đặc tính vật lý như độ hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng mặt khác các muối tương đương với các dạng axit tự do tương ứng với các mục đích theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế mà bao gồm các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được thể bốn bậc bằng các chất như (C₁₋₄) alkyl halogenua, ví dụ, metyl, etyl, iso-propyl và tert-butyl clorua, bromua và iotua; di-(C₁₋₄) alkyl sulfat, ví dụ, dimetyl, dietyl và diamyl sulfat; alkyl halogenua, ví dụ, dexyl, dodexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iotua; và aryl (C₁₋₄) alkyl halogenua, ví dụ, benzyl clorua và phenetyl bromua. Các muối này cho phép điều chế cả hợp chất hòa tan trong nước và hòa tan trong dầu theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế mà bao gồm các nguyên tử nitơ bậc ba có thể được oxy hóa bằng các chất như hydro peroxit (H₂O₂), axit của Caro hoặc các peraxit như axit meta-Cloperoxybenzoic (mCPBA) để tạo thành amin oxit. Các amin oxit của các

chất chống ung thư đã được phát triển là các tiền dược chất và có thể hòa tan trong nước.

Các dẫn xuất tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách biến đổi các phân tử thể của các hợp chất theo sáng chế mà sau đó được chuyển hóa thành phân tử thể khác trên cơ thể sống. Lưu ý rằng trong nhiều trường hợp, bản thân tiền dược chất cũng nằm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất phản ứng với chất carbamyl hóa (ví dụ, 1,1-axyloxyalkyl carbonocloridat, para-nitrophenyl carbonat, hoặc tương tự) hoặc chất axyl hóa. Các ví dụ khác về phương pháp điều chế tiền dược chất được mô tả trong Saulnier et al. (1994), *Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

Các xyclopolysacarit: các xyclopolysacarit mà có thể được sử dụng trong thực tiễn sáng chế bao gồm các xyclodextrin, xyclomannin, xycloaltrin, xyclofructin và tương tự. Nói chung, các xyclopolysacarit chứa từ 6 đến 8 đơn vị đường được ưu tiên. Trong số các xyclopolysacarit được ưu tiên mà có thể được sử dụng là các xyclodextrin.

Các xyclodextrin là các oligome mạch vòng của dextroza với cấu trúc nón cụt gồm khoang bên ngoài ưa nước và khoang bên trong kỵ nước. Xyclodextrin có thể tạo thành phức hệ bao thể với phân tử khách bằng cách phức hợp với tất cả hoặc một phần của phân tử khách không ưa nước ở bên trong khoang của nó. Kích thước của lỗ hổng được xác định bằng số lượng đơn vị glucopyranoza trong xyclodextrin. Các alpha-(α), beta-(β), và gamma-(γ) xyclodextrin là các xyclodextrin phổ biến nhất và lần lượt có 6, 7 và 8 đơn vị glucopyranoza. Do các xyclodextrin tự nhiên có tính hòa tan trong nước tương đối thấp và kết hợp với độc tính nên các dẫn xuất xyclodextrin biến đổi hóa học đã được phát triển để khắc phục các hạn chế này. Các dẫn xuất xyclodextrin này thường có sự biến đổi hóa học ở một hoặc nhiều trong số các nhóm hydroxyl ở vị trí 2, 3, hoặc 6. Các dẫn xuất xyclodextrin ví dụ được mô tả trong patent US số 5,134,127; 5,376,645; 5,571,534; 5,874,418; 6,046,177 và 6,133,248, nội dung của các tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả này bằng sự viện dẫn. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xyclodextrin," " α -xyclodextrin," " β -xyclodextrin và " γ -xyclodextrin" nhằm

bao hàm các xyclodextrin không biến đổi cũng như các dẫn xuất biến đổi hóa học của nó. Các chế phẩm của sáng chế bao gồm phức hệ bao thể của xyclodextrin và hợp chất có các công thức (I), (II) hoặc (III).

Theo phương án khác, chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III) với nồng độ hữu hiệu trị liệu.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm chứa xyclodextrin được chọn từ nhóm gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin và γ -cyclodextrin.

Theo phương án khác, xyclodextrin là β -cyclodextrin và γ -cyclodextrin.

Theo phương án bổ sung, xyclodextrin là β -cyclodextrin.

Theo phương án khác nữa, xyclodextrin được chọn từ nhóm gồm hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Pitha et al, J Pharm Sci, 84 (8), 927-32 (1995)) và β -cyclodextrin được dẫn xuất sulfobutyl (ví dụ được mô tả trong các patent Mỹ số 5,134,127; 5,376, 645; 5,874,418; 6,046,177 và 6,133,248). .

Theo phương án khác, xyclodextrin là hydroxypropyl β -cyclodextrin.

Theo phương án khác của sáng chế, xyclodextrin là sulfobutylete- β -cyclodextrin.

Các xyclopolysacarit được ưu tiên bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, β -cyclodextrin được thế 2-hydroxy-N,N,N-trimethylpropanamoni, β -cyclodextrin được carboxymetyl hóa, β -cyclodextrin được O-phosphat hóa, succinyl-(2-hydroxy)propylbetaxyclodextrin, β -cyclodextrin được sulfopropyl hóa, heptakis(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin, β -cyclodextrin được O-sulfat hóa, và 6-monodeoxy-6-mono(3-hydroxy)propylamino- β -cyclodextrin;

Xyclodextrin có thể được bao gồm trong một lượng mà làm tăng độ hòa tan của hợp chất hoạt tính trong chế phẩm. Theo một phương án, lượng xyclodextrin được bao gồm trong chế phẩm là lượng tối thiểu cần để hòa tan thuốc trong chế phẩm. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm là chế phẩm dạng tiêm và lượng xyclodextrin được bao gồm trong chế phẩm là lượng xyclodextrin tối thiểu cần để hòa tan thuốc.

Để xác định lượng cyclodextrin tối thiểu cần để hòa tan hợp chất có công thức I-III, có thể tiến hành vẽ đồ thị biểu diễn tính hòa tan của hợp chất so với nồng độ cyclodextrin. Bằng cách nội suy hoặc ngoại suy từ đồ thị, chế phẩm có thể được điều chế sao cho chứa lượng cyclodextrin nhỏ nhất cần để hòa tan nồng độ mong muốn của hợp chất hoạt tính.

Theo một phương án, chế phẩm bao gồm ít nhất 2,5% (trọng lượng/thể tích) của cyclodextrin. Theo phương án khác, nồng độ bao gồm ít nhất 5% cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm ít nhất 10% cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 2,5 đến 40% cyclodextrin. Theo phương án khác nữa, chế phẩm bao gồm từ 5% đến 20% cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm ít nhất 7,5% đến 15% cyclodextrin. Theo phương án khác nữa, chế phẩm bao gồm từ 10% cyclodextrin.

Theo một phương án, chế phẩm bao gồm ít nhất 2,5% (trọng lượng/thể tích) của β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm ít nhất 5% β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm ít nhất 10% β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 2,5% đến 40% β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 5% đến 20% β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 7,5% đến 15% β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm 10% β -cyclodextrin.

Theo một phương án, chế phẩm bao gồm ít nhất 2,5% (trọng lượng/thể tích) của hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo một phương án, chế phẩm bao gồm ít nhất 5% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo một phương án, chế phẩm bao gồm ít nhất 10% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 2,5 đến 40% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm từ 5% đến 20% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm 7,5% đến 15% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin. Theo phương án khác, chế phẩm chứa 10% hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin.

Theo một phương án, chế phẩm còn bao gồm chất điều chỉnh nồng độ pH. Theo một phương án, chất điều chỉnh nồng độ pH là một hoặc nhiều axit, bazơ hoặc muối. Ví dụ về các axit mà có thể bao gồm trong chế phẩm bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, hoặc các hỗn hợp của chúng, và các axit hữu cơ như axit xitric, axit L(-)-malic và axit L(+)-tartaric hoặc các hỗn hợp của chúng. Ví dụ về các bazơ mà có thể được bao gồm trong chế phẩm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, tromethamin, hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về muối mà có thể được bao gồm trong chế phẩm bao gồm natri bicarbonat, natri carbonat, natri xitrat, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất điều chỉnh pH có khoảng pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 9,0, tốt hơn là từ 7,0 đến 8,0.

Phương án khác của sáng chế là dạng liều dùng được dụng mà bao gồm được phẩm chứa từ 5 đến khoảng 500mg hợp chất có công thức (I-III). Công thức được ưu tiên hơn là công thức (II), và công thức được ưu tiên nhất là công thức (III).

Theo một phương án khác, chế phẩm chứa dextran. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm chứa dextran với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 5% trọng lượng/thể tích. Theo một phương án khác, chế phẩm chứa dextran trong lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 4% trọng lượng/thể tích.

Tá dược trợ bất kỳ mà thường được sử dụng làm chất mang hoặc chất pha loãng có thể được sử dụng trong chế phẩm của sáng chế như đường, rượu đa chức, các polyme hòa tan, muối và các lipid. Đường và rượu đa chức mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở lactoza, sucroza, mannitol, và sorbitol. Minh họa về các polyme hòa tan mà có thể được sử dụng là polyoxyetylen, poloxamer, polyvinylpyrrolidon, và dextran. Các muối hữu ích bao gồm nhưng không hạn chế ở natri clorua, magie clorua, và canxi clorua. Các lipid mà có thể được sử dụng không giới hạn ở các axit béo, este của axit béo glyxerin, các glycolipid, và các photpholipid.

Ngoài ra, các chế phẩm có thể còn bao gồm các chất kết dính (ví dụ, acacia, tinh bột ngô, gelatin, carbomer, etyl xenluloza, guar gum, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, povidon), chất phân tán (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, axit alginic, silicon dioxit, croscarmelloza natri, crospovidon, guar gum, tinh

bột natri glycolat, Primogel), các chất đệm (ví dụ, tris-HCL, axetat, phosphat) có độ pH và nồng độ ion khác nhau, các chất phụ gia như albumin hoặc gelatin để ngăn sự hấp thụ cho các bề mặt, các chất tẩy (ví dụ, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, muối của axit mật), các chất ức chế proteaza, các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, natri lauryl sulfat), các chất tăng cường sự thẩm thấu, các chất hòa tan (ví dụ, glyxerin, polyetylen glyxerin, các xyclodextrin), chất bôi trơn (ví dụ silic dioxit thể keo), các chất chống oxy hóa (ví dụ axit ascorbic, natri metabisulfite, hydroxylanisol butyl hóa), các chất ổn định (ví dụ hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza), các chất làm tăng độ nhớt (ví dụ carbomer, silic dioxit thể keo, etyl xenluloza, guar gum), các chất làm ngọt (ví dụ sucroza, aspartame, axit citric), chất tạo mùi (ví dụ dầu bạc hà cay, methyl salixylat, hoặc hương vị cam), chất bảo quản (ví dụ Thimerosal, rượu benzyl, paraben), chất bôi trơn (ví dụ axit stearic, magie stearat, polyetylen glycol, natri lauryl sulfat), chất hỗ trợ chảy (ví dụ silic dioxit thể keo), các chất dẻo (ví dụ dietyl phthalat, trietyl xitrat), chất nhũ hóa (ví dụ carbome, hydroxypropyl xenluloza, natri lauryl sulfat), các chất phủ polyme (ví dụ các poloxamer hoặc poloxamin), các chất phủ và tạo màng (ví dụ etyl xenluloza, acrylat, polymethacrylat) và/hoặc chất tá dược.

Theo một phương án, các chế phẩm được điều chế với các chất mang giúp bảo vệ hợp chất khỏi sự nhiễm bẩn nhanh chóng từ thân, ví dụ chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm mô cấy và các hệ thống phân phối vi kết bao. Các polyme thoái biến sinh học, tương thích sinh học có thể được sử dụng, ví dụ etylen vinyl axetat, các polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Các phương pháp điều chế chế phẩm này sẽ rõ ràng đối với người có trình độ trong lĩnh vực. Ngoài ra, các vật liệu có thể mua được trên thị trường của Alza Corporation và Nova Pharmaceuticals, Inc. Huyền phù liposom (bao gồm các liposom nhắm đích các tế bào bị nhiễm với các kháng thể đơn dòng đến các kháng nguyên virus) cũng có thể được sử dụng làm chất mang dược dụng. Chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết rõ bởi những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ như được mô tả trong patent Mỹ số 4,522,811.

Chế phẩm của sáng chế có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch chứa xyclopolysacarit với dung dịch gốc của hợp chất có công thức (I). Hỗn hợp tạo thành này được trộn mạnh và tùy ý được đưa vào hoạt động của sóng siêu âm để thu được

dung dịch nước đồng nhất và cân bằng. Tốt hơn là, chế phẩm cuối cùng được lọc trước khi được sử dụng để tiêm. Chế phẩm có thể tùy ý được làm khô đông lạnh để tạo ra vật liệu rắn thích hợp cho sự hòa tan trong môi trường tiêm trước khi sử dụng chế phẩm.

Các định nghĩa

"Axyl" có nghĩa là carbonyl chứa phần tử thể có công thức $-C(O)-R$ trong đó R là H, alkyl, vòng carbo, dị vòng, alkyl được thể vòng carbo hoặc alkyl được thể dị vòng trong đó alkyl, alkoxy, vòng carbo và dị vòng như được xác định trong bản mô tả này. Các nhóm axyl bao gồm alkanoyl (ví dụ axetyl), aroyl (ví dụ benzoyl), và heteroaroyl.

"Béo" có nghĩa là gốc có đặc điểm là sự sắp xếp mạch thẳng hoặc phân nhánh của các nguyên tử carbon và có thể bão hòa hoặc không bão hòa một phần với một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc ba.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ hydro carbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 1-20 nguyên tử carbon (ví dụ C_1-C_{10}). Các ví dụ về alkyl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, metyl, metylen, etyl, etylen, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, và t-butyl. Thuật ngữ "alkenyl" chỉ hydro carbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 2-20 nguyên tử carbon (ví dụ C_2-C_{10}) hoặc một hoặc nhiều liên kết đôi. Các ví dụ về alkenyl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, ethenyl, propenyl, và allyl. Thuật ngữ "alkynyl" chỉ hydro carbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2-20 nguyên tử carbon (ví dụ C_2-C_{10}) và một hoặc nhiều liên kết ba. Ví dụ về alkynyl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, etynyl, 1-propynyl, 1- và 2-butynyl, và 1-metyl-2-butynyl. Thuật ngữ "alkylamino" chỉ $-N(R)-alkyl$ trong đó R có thể là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, hoặc heteroaryl. "Alkoxy" nghĩa là gốc oxy chứa phần tử thể alkyl khác. "Alkoxycarbonyl" có nghĩa là nhóm alkoxy được gắn với nhóm carbonyl. "Oxoalkyl" có nghĩa là alkyl, tiếp tục được thể bằng nhóm carbonyl. Nhóm carbonyl có thể là aldehyt, keton, este, amit, axit, hoặc axit clorua.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ hệ vòng hydro carbon bão hòa có 3 đến 30 nguyên tử carbon (ví dụ, C_3-C_{12}). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Thuật ngữ "xycloalkenyl" chỉ hệ vòng hydro carbon không thơm có từ 3 đến 30 nguyên tử

(ví dụ, C₃-C₁₂) và một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptenyl. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" chỉ hệ vòng có 5-8 nguyên tử không thơm, hệ vòng hai vòng có 8-12 nguyên tử hoặc hệ vòng ba vòng có 11-14 nguyên tử có một hoặc nhiều dị vòng (ví dụ O, N, S, P, hoặc Se). Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, piperazinyl, pyrrolidinyl, dioxanyl, morpholinyl, và tetrahydrofuranyl. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" chỉ hệ vòng đơn có 5-8 nguyên tử không thơm, hệ vòng hai vòng có 8-12 nguyên tử hoặc hệ vòng ba vòng có 11-14 nguyên tử có một hoặc nhiều dị vòng (ví dụ O, N, S, P, hoặc Se) và một hoặc nhiều liên kết đôi.

Thuật ngữ "aryl" chỉ hệ vòng thơm vòng đơn 6 nguyên tử carbon, vòng đôi 10 nguyên tử carbon, vòng ba 14 nguyên tử carbon. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, phenyl, naphthyl, và anthracenyl. Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ hệ vòng đơn 5-8 nguyên tử thơm, vòng đôi 8-12 nguyên tử hoặc vòng ba 11-14 nguyên tử có một hoặc nhiều dị nguyên tử (ví dụ O, N, S, P, hoặc Se). Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, furyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, quinolinyl, indolyl, và thiazolyl.

Alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, alkylamino, aryl, và heteroaryl nêu trên bao gồm cả các gốc được thế và không được thế. Các phần tử thế có thể trên alkylamino, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, aryl, và heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₂₀ xycloalkyl, C₃-C₂₀ xycloalkenyl, C₁-C₂₀ heteroxycloalkyl, C₁-C₂₀ heteroxycloalkenyl, C₁-C₁₀ alkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, amino, C₁-C₁₀ alkylamino, arylamino, hydroxy, halo, oxo (O=), thioxo (S=), thio, silyl, C₁-C₁₀ alkylthio, arylthio, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl, arylsulfonyl, axylamino, aminoaxyl, aminothioaxyl, amidino, mercapto, amido, thioureido, thioxyanato, sulfonamido, guanidin, ureido, xyano, nitro, axyl, thioaxyl, axyloxy, carbamido, carbamyl, carboxyl, và carboxylic este. Mặt khác, các phần tử thế có thể trên alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl bao gồm tất cả các phần tử thế nêu trên ngoại trừ C₁-C₁₀ alkyl. Xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, và heteroaryl cũng có thể được ngưng tụ với nhau.

"Amino" có nghĩa là gốc nitơ có thêm hai phần tử thế nơi mỗi phần tử thế có nguyên tử hydro hoặc carbon được liên kết alpha với nitơ. Trừ khi có quy định khác, các hợp chất của sáng chế chứa các gốc amino có thể bao gồm các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các gốc amino bao gồm axetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và tương tự.

"Thơm" (aromatic) có nghĩa là gốc trong đó các nguyên tử cấu thành tạo nên một hệ vòng không bão hòa, tất cả các nguyên tử trong hệ vòng được lai hóa sp² và tổng số điện tử pi bằng 4n+2. Hệ vòng có thể là hệ vòng mà các nguyên tử vòng chỉ là các nguyên tử carbon hoặc có thể bao gồm các nguyên tử carbon và không phải carbon (xem Heteroaryl).

"Carbamoyl" có nghĩa là gốc -OC(O)NRaRb nơi mỗi Ra và Rb độc lập là hai phần tử thế khác nơi nguyên tử hydro hoặc carbon được gắn alpha vào nitơ. Lưu ý rằng các gốc carbamoyl có thể bao gồm các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Ví dụ về các nhóm bảo vệ thích hợp cho các gốc carbamoyl bao gồm axetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và tương tự. Lưu ý rằng các dẫn xuất không được bảo vệ và được bảo vệ đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

"Carbonyl" có nghĩa là gốc -C(O)-. Lưu ý rằng gốc carbonyl có thể tiếp tục được thế bằng nhiều phần tử thế khác nhau để tạo ra các nhóm carbonyl khác nhau bao gồm axit, axit halogenua, amit, este, và keton.

"Carboxy" có nghĩa là gốc -C(O)O-. Lưu ý rằng các hợp chất theo sáng chế chứa các gốc carboxy có thể bao gồm các dẫn xuất bảo vệ của chúng, tức là, tại đó oxy được thế bằng nhóm bảo vệ. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các gốc carboxy gồm benzyl, tert-butyl, và các nhóm tương tự.

"Xyano" nghĩa là gốc -CN.

"Halo" có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot.

"Alkyl được thế Halo", là nhóm đã phân tách hoặc phần đã phân tách của nhóm lớn hơn, có nghĩa là "alkyl" được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử "halo", các thuật ngữ kiểu này được xác định trong sáng chế. Alkyl được thế halo bao gồm haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, perhaloalkyl và tương tự.

"Hydroxy" có nghĩa là gốc -OH.

"Dẫn xuất imin" có nghĩa là dẫn xuất bao gồm gốc $--C(NR)--$, trong đó R bao gồm nguyên tử hydro hoặc carbon alpha với nitơ.

"Các chất đồng phân" (isomer) nghĩa là hợp chất bất kỳ có công thức phân tử giống nhau nhưng khác về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân lập thể". Các chất đồng phân lập thể mà không phải là các hình phản chiếu của nhau được gọi là "chất đồng phân không đối quang" và các chất đồng phân lập thể mà là các hình phản chiếu không thể đặt chồng khít lên nhau được gọi là "các chất đồng phân đối ảnh" hoặc đôi khi là "các chất đồng phân quang học". Nguyên tử carbon liên kết với bốn phần tử thể không giống nhau được gọi là "tâm không đối xứng". Hợp chất với một tâm không đối xứng có hai dạng đồng phân đối ảnh có tính không đối xứng gương tương phản. Hỗn hợp của hai dạng đồng phân đối ảnh được gọi là "hỗn hợp racemic".

"Nitro" có nghĩa là gốc $-NO_2$.

"Các dẫn xuất được bảo vệ" có nghĩa là các dẫn xuất của chất ức chế trong đó vị trí phản ứng hoặc các vị trí bị chặn bởi các nhóm bảo vệ. Các dẫn xuất bảo vệ hữu ích trong điều chế các chất ức chế hoặc tự chúng có thể có hoạt tính làm các chất ức chế. Danh sách bao hàm các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy trong T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

"Được thế hoặc không được thế" có nghĩa là gốc được đưa ra có thể chỉ gồm các phần tử thể hydro thông qua các hóa trị sẵn có (không được thế) hoặc có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều phần tử thể không phải hydro thông qua các hóa trị sẵn có (được thế) mà không được quy định cụ thể bằng tên của gốc được đưa ra.

"Sulfua" có nghĩa là -S-R trong đó R là H, alkyl, vòng carbo, dị vòng, carboxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Các gốc sulfua cụ thể là mercapto, alkylsulfua, ví dụ methylsulfua (-S-Me); arylsulfua, ví dụ phenylsulfua; aralkylsulfua, ví dụ benzylsulfua.

"Sulfinyl" có nghĩa là gốc $-S(O)-$. Lưu ý rằng gốc sulfinyl có thể được thế bằng các phần tử thế khác nhau để tạo ra các nhóm sulfinyl khác nhau gồm axit sulfinic, sulfinamit, sulfinyl este, và sulfoxit.

"Sulfonyl" có nghĩa là gốc $-S(O)(O)-$. Lưu ý rằng gốc sulfonyl có thể được thế bằng các phần tử thế khác nhau để tạo ra các nhóm sulfonyl khác nhau gồm axit sulfonic, sulfonamit, este sulfonat, và sulfon.

"Thiocarbonyl" có nghĩa là gốc $-C(S)-$. Lưu ý rằng gốc thiocarbonyl có thể tiếp tục được thế bằng nhiều phần tử thế khác để tạo ra các nhóm thiocarbonyl bao gồm thioaxit, thioamit, thioeste, và thioketon.

"Động vật" gồm con người, động vật có vú không phải người (ví dụ, chó, mèo, thỏ, gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn, hươu, và các con vật tương tự) và động vật không có vú (ví dụ, chim, và các loài tương tự).

"Sinh khả dụng" (bioavailability) như được sử dụng ở đây là phần hoặc tỷ lệ phần trăm của một liều dùng được quy định của thuốc hoặc dược phẩm mà tới hệ tuần hoàn còn nguyên vẹn. Nhìn chung, khi một loại thuốc được dùng trong tĩnh mạch, sinh khả dụng của nó là 100%. Tuy nhiên, khi thuốc được dùng qua các đường dùng khác (ví dụ, đường uống, sinh khả dụng của nó giảm (ví dụ, do sự hấp thụ không hoàn toàn và sự chuyển hóa bước đầu). Các phương pháp để cải thiện sinh khả dụng bao gồm phương pháp tiền chất thuốc, tổng hợp muối, giảm kích thước hạt, phức hợp, thay đổi ở dạng vật lý, phân tán chất rắn, sấy phun, và ép đùn nóng chảy.

"Bệnh" cụ thể gồm bất kỳ tình trạng không khỏe mạnh nào của động vật hoặc một bộ phận của chúng và gồm tình trạng không khỏe mạnh mà có thể bị gây ra bởi, hoặc liên quan tới, liệu pháp y học hoặc thú y được áp dụng cho các con vật này, tức là, "các tác dụng phụ" của liệu pháp này.

"Dược dụng" (pharmaceutically acceptable) nghĩa là các chất mà hữu ích trong điều chế dược phẩm thường an toàn, không độc về mặt sinh học hoặc các mặt không mong muốn khác và bao gồm dược phẩm chấp nhận được để sử dụng cho thú y cũng như sử dụng dược phẩm cho người.

“Muối dược dụng” (pharmaceutically acceptable salts) nghĩa là muối của các hợp chất theo sáng chế mà dược dụng, như được định nghĩa ở trên, và mang hoạt tính dược lý mong muốn. Các muối này bao gồm các muối bổ sung axit với các axit vô cơ, hoặc với các axit hữu cơ. Các muối dược dụng cũng bao gồm các muối bổ sung bazơ mà có thể được tạo ra khi các proton axit tồn tại có khả năng phản ứng với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

"Tiền dược chất" (prodrug) có nghĩa là hợp chất mà có thể biến đổi trên cơ thể sống chuyển hóa thành chất ức chế theo sáng chế. Ví dụ, chất ức chế bao gồm nhóm hydroxyl mà có thể được dùng làm este mà có thể được biến đổi bởi sự thủy phân trên cơ thể sống thành hợp chất hydroxyl.

“Có hoạt tính dược lý” (pharmacophore), như được xác định bởi Hiệp hội Hoá học Cơ bản và Ứng dụng (International Union of Pure và Applied Chemistry), là tập hợp các đặc điểm không gian và điện tử mà cần để đảm bảo các tương tác siêu phân tử tối ưu với điểm tác động sinh học chuyên biệt và kích thích (hay ức chế) đáp ứng sinh học của điểm tác động sinh học này. Ví dụ, Camptothecin là hoạt chất của thuốc đã biết topotecan và irinotecan. Ví dụ, hoạt chất mù tạc nitơ có công thức điển hình là $-N(CH_2CH_2X)_2$ hoặc các chất tương tự N-oxit của nó trong đó X là nhóm chuyển dời như halo. Các chất chống ung thư chứa hoạt chất mù tạc nitơ bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, Melphalan, Bendamustin, cyclophosphamid, PX-478, TH-302, PR-104, Ifofamid, và vân vân.

"Chất mang dược dụng" (pharmaceutically acceptable carrier) có nghĩa là dung môi không độc, chất phân tán, tá dược, chất phụ, hoặc chất khác mà được trộn với hợp chất của sáng chế để cho phép sự tạo thành của dược phẩm, ví dụ, dạng liều dùng có khả năng dùng cho người bệnh. Các ví dụ về chất mang dược dụng bao gồm polyetylen glycol thích hợp (ví dụ PEG400), chất hoạt động bề mặt (ví dụ Cremophor), hoặc xyclopolysacarit (ví dụ hydroxypropyl- β -xyclodextrin hoặc sulfobutyl ete β -xyclodextrin), polyme, liposome, mixen, nanosphere, và vân vân.

"Tính ổn định" (stability) thường chỉ khoảng thời gian của thuốc duy trì đặc tính của nó mà không mất đi tính hiệu nghiệm. Đôi khi thuật ngữ này chỉ hạn sử dụng. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính ổn định của thuốc bao gồm, trong số các yếu tố khác,

cấu trúc hóa học của thuốc, tạp chất trong bào chế, độ pH, hàm lượng ẩm cũng như các yếu tố về môi trường như nhiệt độ, sự oxy hóa, ánh sáng và độ ẩm tương đối. Tính ổn định có thể được cải thiện bằng cách cung cấp những biến đổi hóa học và/hoặc tinh thể thích hợp (ví dụ, những biến đổi bề mặt mà có thể thay đổi động lực hydrat hóa; các tinh thể khác nhau mà có các đặc tính khác nhau), các tá dược (ví dụ, chất bất kỳ ngoại hoạt chất ở dạng liều dùng), điều kiện đóng gói, điều kiện bảo quản, vân vân.

"Lượng hữu hiệu trị liệu" (Therapeutically effective amount của chế phẩm được mô tả ở đây có nghĩa là lượng chế phẩm mà gây ra tác dụng trị liệu cho đối tượng được điều trị, ở tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể áp dụng cho bất kỳ phương pháp điều trị y học nào. Tác dụng trị liệu có thể là khách quan (tức là, có thể đo được bởi một số thử nghiệm hoặc chất chỉ thị) hoặc chủ quan (tức là đối tượng thể hiện dấu hiệu của sự tác dụng hoặc cảm nhận thấy sự tác dụng). Lượng hữu hiệu của chế phẩm được mô tả ở đây có thể nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến khoảng 500mg/Kg, tốt hơn là từ khoảng 0,2 đến khoảng 50 mg/kg. Các liều dùng hữu hiệu cũng sẽ phụ thuộc và đường dùng, cũng như khả năng đồng sử dụng với các chất khác. Tuy nhiên, sẽ phải hiểu rằng tổng liều dùng hàng ngày của các chế phẩm theo sáng chế sẽ được quyết định bởi bác sỹ điều trị trong phạm vi quyết định y học hợp lý. Mức liều dùng hữu hiệu trị liệu cụ thể cho một bệnh nhân cụ thể sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm chứng rối loạn cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của chứng rối loạn này; hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; tuổi, cân nặng, tình hình sức khỏe nói chung, giới tính và chế độ ăn của người bệnh; thời điểm điều trị; đường dùng, và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực y học.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" đề cập đến việc cung cấp hợp chất cho đối tượng mắc bệnh ung thư hoặc miễn dịch, hoặc có triệu chứng hoặc có bất chất đối với các bệnh này, với mục đích chữa bệnh, chữa khỏi, làm nhẹ bớt, làm dịu, thay đổi, khắc phục, làm tốt hơn, cải thiện, hoặc tác động chứng rối loạn, các triệu chứng hoặc bất chất đối với chứng rối loạn. Thuật ngữ "lượng hiệu quả" chỉ lượng hoạt chất cần để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn cho đối tượng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đều biết rằng, các lượng hiệu quả có thể

thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, sự sử dụng tá dược, và khả năng dùng chung với các chất khác. “Đối tượng” chỉ động vật là người và không phải người. Các ví dụ về động vật không phải người bao gồm tất cả động vật có xương sống, ví dụ, động vật có vú, ví dụ động vật linh trưởng không phải người (cụ thể là động vật linh trưởng cấp cao), chó, loài gặm nhấm (ví dụ chuột nhà hoặc chuột nhắt), chuột lang, mèo và động vật không có vú, ví dụ chim, động vật lưỡng cư, loài bò sát, vằn vằn. Theo một phương án ưu tiên, đối tượng là người. Theo một phương án khác, đối tượng là động vật thí nghiệm hoặc động vật thích hợp làm mô hình bệnh.

Tổng quát

“Liệu pháp kết hợp” (combination therapy) bao gồm việc cho đối tượng dùng các chế phẩm theo sáng chế trong sự kết hợp thêm với các thành phần hoạt tính sinh học khác (ví dụ, nhưng không giới hạn ở chất chống khối u thứ hai và khác) và các liệu pháp không dùng thuốc (ví dụ nhưng không giới hạn ở phẫu thuật hoặc xạ trị). Chẳng hạn, các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có dược tính khác, hoặc các liệu pháp không dùng thuốc, tốt hơn là các hợp chất có khả năng tăng cường tác dụng của chế phẩm theo sáng chế. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời (ở dạng chế phẩm đơn lẻ hoặc chế phẩm riêng) hoặc tiếp sau các liệu pháp khác. Nói chung, liệu pháp kết hợp là việc dùng hai hoặc nhiều hơn hai loại thuốc/phương pháp điều trị trong suốt một chu trình hoặc quá trình trị liệu.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân hóa trị truyền thống. Các tác nhân hóa trị truyền thống bao gồm nhiều cách trị liệu trong lĩnh vực ung thư. Các tác nhân này được dùng ở các giai đoạn khác nhau của bệnh để làm giảm kích thước khối u, phá hủy các tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật, làm thuyên giảm, duy trì sự thuyên giảm và/hoặc làm giảm bớt các triệu chứng liên quan đến ung thư hoặc cách điều trị. Ví dụ về các tác nhân này bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, các chất alkyl hóa như các Nitrosure (ví dụ, Carmustin, Lomustin và Streptozoxin), các Etylenimin (ví dụ thiotepa, hexametylmelanin), các Alkylsulfonat (ví dụ, Busulfan), các Hydrazin và Triazin (ví dụ Altretamin, Procarbazine, Dacarbazine và Temozolomid), và các chất gốc platin (ví

du, carboplatin, Cisplatin, và Oxaliplatin); các alkaloid thực vật như Podophyllotoxin (ví dụ Etoposid và Teniposid), các Taxan (ví dụ, Paclitaxel và Docetaxel), các Vinca alkaloid (ví dụ Vincristin, Vinblastin và Vinorelbin); kháng sinh chống khối u như các Chromomycin (ví dụ Dactinomycin và Plicamycin), các Anthracyclin (ví dụ Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, và Idarubicin), và kháng sinh hỗn hợp như Mitomycin và Bleomycin; chất chống chuyển hóa như chất đối kháng axit folic (ví dụ Methotrexat), chất đối kháng pyrimidin (ví dụ 5-Fluorouracil, Fluorouridin, Cytarabin, Capecitabin, và Gemcitabin), các chất đối kháng purin (ví dụ 6-Mercaptopurin và 6-Thioguanin) và các chất ức chế adenosin deaminaza (ví dụ Cladribin, Fludarabin, Nelarabin và Pentostatin); các chất ức chế topoisomeraza như các chất ức chế topoisomeraza I (Topotecan, Irinotecan), các chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ Amsacrin, Etoposid, Etoposid phosphat, Teniposid), và các chất chống ung thư hỗn hợp như các chất ức chế ribonucleotit reductaza (Hydroxyurea), chất ức chế adrenocortical steroid (Mitotane), các chất chống vi cấu trúc hình ống (Estramustine), và các retinoid (Bexarotene, Isotretinoin, Tretinoin (ATRA)).

Theo một khía cạnh của sáng chế, các chế phẩm có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư nhắm đích có chức năng điều biến các kinaza protein trong các tình trạng bệnh khác nhau. Ví dụ về các kinaza này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở ABL1, ABL2/ARG, ACK1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1/ACVRL1, ALK2/ACVR1, ALK4/ACVR1B, ALK5/TGFBR1, ALK6/BMPRI1B, AMPK(A1/B1/G1), AMPK(A1/B1/G2), AMPK(A1/B1/G3), AMPK(A1/B2/G1), AMPK(A2/B1/G1), AMPK(A2/B2/G1), AMPK(A2/B2/G2), ARAF, ARK5/NUAK1, ASK1/MAP3K5, ATM, Aurora A, Aurora B, Aurora C, AXL, BLK, BMPR2, BMX/ETK, BRAF, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, CAMK1a, CAMK1b, CAMK1d, CAMK1g, CAMKIIa, CAMKIIb, CAMKIIc, CAMKIIg, CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CDC7-DBF4, CDK1-cyclin A, CDK1-cyclin B, CDK1-cyclin E, CDK2-cyclin A, CDK2-cyclin A1, CDK2-cyclin E, CDK3-cyclin E, CDK4-cyclin D1, CDK4-cyclin D3, CDK5-p25, CDK5-p35, CDK6-cyclin D1, CDK6-cyclin D3, CDK7-cyclin H, CDK9-cyclin K, CDK9-cyclin T1, CHK1, CHK2, CK1a1, CK1d, CK1epsilon, CK1g1, CK1g2, CK1g3, CK2a, CK2a2, c-KIT, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, c-MER, c-MET, COT1/MAP3K8, CSK, c-SRC, CTK/MATK,

DAPK1, DAPK2, DCAMKL1, DCAMKL2, DDR1, DDR2, DLK/MAP3K12, DMPK, DMPK2/CDC42BPG, DNA-PK, DRAK1/STK17A, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EEF2K, EGFR, EIF2AK1, EIF2AK2, EIF2AK3, EIF2AK4/GCN2, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERBB2/HER2, ERBB4/HER4, ERK1/MAPK3, ERK2/MAPK1, ERK5/MAPK7, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GCK/MAP4K2, GRK1, GRK2, GRK3, GRK4, GRK5, GRK6, GRK7, GSK3a, GSK3b, Haspin, HCK, HGK/MAP4K4, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKKa/CHUK, IKKb/IKBKB, IKKe/IKBKE, IR, IRAK1, IRAK4, IRR/INSRR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LATS1, LATS2, LCK, LCK2/ICK, LKB1, LIMK1, LOK/STK10, LRRK2, LYN, LYNB, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5/PRAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MEK1, MEK2, MEKK1, MEKK2, MEKK3, MELK, MINK/MINK1, MKK4, MKK6, MLCK/MYLK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MNK1, MNK2, MRCKa/, CDC42BPA, MRCKb/, CDC42BPB, MSK1/RPS6KA5, MSK2/RPS6KA4, MSSK1/STK23, MST1/STK4, MST2/STK3, MST3/STK24, MST4, mTOR/FRAP1, MUSK, MYLK3, MYO3b, NEK1, NEK2, NEK3, NEK4, NEK6, NEK7, NEK9, NEK11, NIK/MAP3K14, NLK, OSR1/OXSR1, P38a/MAPK14, P38b/MAPK11, P38d/MAPK13, P38g/MAPK12, P70S6K/RPS6KB1, p70S6Kb/, RPS6KB2, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK/TOPK, PDGFRa, PDGFRb, PDK1/PDPK1, PDK1/PDHK1, PDK2/PDHK2, PDK3/PDHK3, PDK4/PDHK4, PHKg1, PHKg2, PI3Ka, (p110a/p85a), PI3Kb, (p110b/p85a), PI3Kd, (p110d/p85a), PI3Kg(p120g), PIM1, PIM2, PIM3, PKA, PKAc b, PKAc g, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCd, PKCepsilon, PKCeta, PKCg, PKCiota, PKCmu/PRKD1, PKCnu/PRKD3, PKCtheta, PKCzeta, PKD2/PRKD2, PKG1a, PKG1b, PKG2/PRKG2, PKN1/PRK1, PKN2/PRK2, PKN3/PRK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RAF1, RET, RIPK2, RIPK3, RIPK5, ROCK1, ROCK2, RON/MST1R, ROS/ROS1, RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, SGK1, SGK2, SGK3/SGKL, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NUAK2,

SRMS, SSTK/TSSK6, STK16, STK22D/TSSK1, STK25/YSK1, STK32b/YANK2, STK32c/YANK3, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SRPK1, SRPK2, SYK, TAK1, TAOK1, TAOK2/TAO1, TAOK3/JIK, TBK1, TEC, TESK1, TGFR2, TIE2/TEK, TLK1, TLK2, TNIK, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TRPM7/CHAK1, TSSK2, TSSK3/STK22C, TTBK1, TTBK2, TTK, TXK, TYK1/LTK, TYK2, TYRO3/SKY, ULK1, ULK2, ULK3, VRK1, VRK2, WEE1, WNK1, WNK2, WNK3, YES/YES1, ZAK/MLTK, ZAP70, ZIPK/DAPK3, KINASE, MUTANTS, ABL1(E255K), ABL1(F317I), ABL1(G250E), ABL1(H396P), ABL1(M351T), ABL1(Q252H), ABL1(T315I), ABL1(Y253F), ALK (C1156Y), ALK(L1196M), ALK (F1174L), ALK (R1275Q), BRAF(V599E), BTK(E41K), CHK2(I157T), c-Kit(A829P), c-KIT(D816H), c-KIT(D816V), c-Kit(D820E), c-Kit(N822K), C-Kit (T670I), c-Kit(V559D), c-Kit(V559D/V654A), c-Kit(V559D/T670I), C-Kit (V560G), c-KIT(V654A), C-MET(D1228H), C-MET(D1228N), C-MET(F1200I), c-MET(M1250T), C-MET(Y1230A), C-MET(Y1230C), C-MET(Y1230D), C-MET(Y1230H), c-Src(T341M), EGFR(G719C), EGFR(G719S), EGFR(L858R), EGFR(L861Q), EGFR(T790M), EGFR, (L858R,T790M) , EGFR(d746-750/T790M), EGFR(d746-750), EGFR(d747-749/A750P), EGFR(d747-752/P753S), EGFR(d752-759), FGFR1(V561M), FGFR2(N549H), FGFR3(G697C), FGFR3(K650E), FGFR3(K650M), FGFR4(N535K), FGFR4(V550E), FGFR4(V550L), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), JAK2 (V617F), LRRK2 (G2019S), LRRK2 (I2020T), LRRK2 (R1441C), p38a(T106M), PDGFRa(D842V), PDGFRa(T674I), PDGFRa(V561D), RET(E762Q), RET(G691S), RET(M918T), RET(R749T), RET(R813Q), RET(V804L), RET(V804M), RET(Y791F), TIF2(R849W), TIF2(Y897S), và TIF2(Y1108F).

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các chế phẩm chủ thể có thể được cung cấp kết hợp với một hoặc nhiều chất nhằm chống ung thư mà điều biến các mục đích sinh học không phải kinaza, con đường hoặc các quy trình. Các con đường hoặc quy trình đích này bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, các protein sốc nhiệt (ví dụ HSP90), poly-ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), các nhân tố tạo ra hypoxia (hypoxia-inducible factors-HIF), proteasom, các protein báo hiệu Wnt/Hedgehog/Notch, TNF-alpha, metalloproteinaza nền, farnesyl transferaza, con

đường của cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w), histon deacetylaza (HDAC), histon acetyltransferaza (HAT), và methyltransferaza (ví dụ histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyltransferaza, ADN methyltransferaza, vân vân).

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các chế phẩm theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư khác mà bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, các liệu pháp hormone (ví dụ Tamoxifen, Fulvestrant, Clomifene, Anastrozol, Exemestan, Formestan, Letrozol, vân vân), chất phá vỡ mạch, liệu pháp gen, liệu pháp ung thư RNAi, các chất gây hiệu ứng kháng hóa (ví dụ amfostin, mesna, và dexrazoxan), liên hợp kháng thể (ví dụ brentuximab vedotin, ibritumomab tioxelan), liệu pháp miễn dịch ung thư như Interleukin-2, các vắc xin ung thư (ví dụ sipuleucel-T) hoặc các kháng thể đơn dòng (ví dụ Bevacizumab, Alemtuzumab, Rituximab, Trastuzumab, vân vân).

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các chế phẩm được cung cấp kết hợp với các liệu pháp bức xạ hoặc phẫu thuật. Bức xạ thường được cung cấp ở bên trong (cấy vật liệu bức xạ ở gần vị trí ung thư) hoặc ở bên ngoài từ máy sử dụng photon (tia x hoặc tia gamma) hoặc bức xạ hạt. Khi liệu pháp kết hợp bao gồm thêm trị liệu bức xạ, sự trị liệu bức xạ có thể được tiến hành ở thời gian phù hợp bất kỳ cho đến khi đạt được tác dụng có lợi từ đồng tác dụng việc kết hợp các chất trị liệu và việc điều trị bức xạ. Ví dụ, trong các trường hợp phù hợp, tác dụng có lợi vẫn đạt được khi việc điều trị bức xạ được tạm thời dừng không kết hợp với sự dùng các chất trị liệu, có thể nhiều ngày hoặc thậm chí nhiều tuần.

Theo các phương án được ưu tiên nhất định, các chế phẩm theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phương pháp trị liệu bức xạ, phẫu thuật hoặc các chất chống ung thư mà bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, các chất phá hủy AND, chất chống chuyển hóa, các ức chế topoisomeraza, chất chống vi cấu trúc hình ống, các chất ức chế EGFR, chất ức chế HER2, chất ức chế VEGFR2, chất ức chế BRAF, chất ức chế Bcr-Abl, chất ức chế PDGFR, chất ức chế ALK, chất ức chế PLK, chất ức chế MET, các chất biểu sinh, chất ức chế HSP90, chất ức chế PARP, chất ức chế CHK, chất ức chế aromataza, chất đối kháng thụ thể estrogen, và các kháng thể nhắm đích

VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33, vân vân.

Theo các phương án được ưu tiên nhất định, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với một trong nhiều chất trong số abarelix, abirateron axetat, aldesleukin, alemtuzumab, altretamin, anastrozol, asparaginaza, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bleomycin, bortezomibi, brentuximab vedotin, Busulfan, capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, clomifen, crizotinib, xyclophosphamit, dasatinib, daunorubixin liposomal, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denileukin diftitox, denosumab, docetaxel, doxorubixin, doxorubicin liposomal, epirubixin, eribulin mesylat, erlotinib, estramustin, etoposid phosphat, everolimus, exemestan, fludarabin, fluorouraxil, fotemustin, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, ipilimumab, ixabepilone, lapatinib ditosylat, lenalidomid, letrozol, leucovorin, leuprolide axetat, levamisole, lomustin, meclizethamin, melphalan, methotrexat, mitomycin C, mitoxantron, nelarabin, nilotinib, oxaliplatin, paclitaxel, hạt liên kết protein paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargase, peginterferon alfa-2b, dinatri pemexetrex hóa, pentostatin, raloxifen, rituximab, sorafenib, streptozoxin, sunitinib maleat, tamoxifen, temsirolimus, teniposid, thalidomid, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uramustin, vandetanib, vemurafenib, vinorelbine, zoledronat, liệu pháp bức xạ, hoặc phẫu thuật.

Nhiều phương pháp dùng có thể được sử dụng kết hợp với các chế phẩm của sáng chế. Các chất phẩm theo sáng chế có thể được dùng hoặc đồng thời được dùng bằng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, áp da, dưới lưỡi, trong cơ, trực tràng, qua má, trong mũi, qua lỗ, thông qua hít, qua âm đạo, trong mắt, thông qua sự phân phối tại chỗ (ví dụ bằng ống thông hoặc stent), dưới da, trong mô mỡ, trong khớp, hoặc nội tủy mạch. Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng hoặc dùng đồng thời ở các dạng liều dùng giải phóng chậm. Các chế phẩm có thể ở dạng khí, lỏng, bán lỏng hoặc rắn, được bào chế theo cách thích hợp cho đường dùng cần sử dụng. Để dùng đường miệng, các dạng bào chế dạng rắn thích hợp bao gồm viên nén, viên nang, viên tròn, hạt, viên nhỏ, túi thuốc, và thuốc sủi, bột và tương tự. Các chế phẩm đường uống dạng lỏng thích hợp bao gồm các dung

dịch, huyền phù, hệ phân tán, nhũ tương, dầu và tương tự. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, thường sử dụng cách hoàn nguyên bột khô lạnh.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh miễn dịch. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh miễn dịch ở đối tượng cần điều trị bao gồm cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu trị liệu của chế phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế còn đề xuất sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc để dùng hoặc làm giảm bệnh ung thư hoặc bệnh miễn dịch.

Bệnh ung thư bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư hệ thần kinh trung ương, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư đường mật, ung thư thực quản, khối u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư máu, u lympho, đa u tủy, u ác tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô vảy tế bào, ung thư bàng quang, ung thư thận, ung thư mô liên kết, u trung biểu mô, u tuyến ức, hội chứng loạn sản tủy và bệnh tăng sinh tủy xương.

Người ta biết rằng ức chế miễn dịch làm một trong số các liệu pháp hóa học truyền thống có nhiều tác dụng phụ. Ví dụ, ở liều dùng thấp, xyclophosphamit có thể được sử dụng để điều trị các bệnh miễn dịch như đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp và ngăn chặn sự thải ghép (Emadi A, et al, Nat Rev Clin Oncol. 2009 Nov; 6(11):638-47; Perini P, et al. Neurol Sci. 2008 Sep; 29 Suppl 2:S233-4.) và cũng được sử dụng rộng rãi trong các phác đồ “biến đổi” và “huy động” cấy ghép tủy xương, và để điều trị các tình trạng tự miễn nghiêm trọng khó chữa như luput ban đỏ toàn thân (SLE), sang thương tối thiểu, viêm khớp dạng thấp nặng, bệnh u hạt Wegener (với tên thương mại Cytoxan), bệnh cứng da, và đa xơ cứng (với tên thương mại Revimmune). Ngoài ra, HDAC gần đây nổi lên là mục tiêu hứa hẹn để điều trị bệnh miễn dịch [Szyf M.Clin Rev Allergy Immunol. 2010 Aug;39(1):62-77]. Do đó, không khó để hình dung ra rằng các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh miễn dịch.

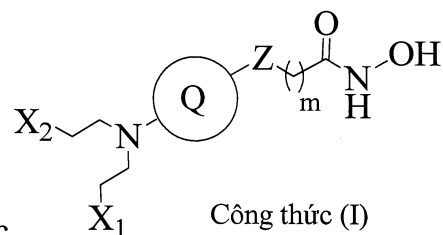
Theo một phương án được ưu tiên, bệnh miễn dịch được chọn từ nhóm gồm thải các cơ quan và mô cấy ghép, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ, bệnh viêm không

phải tự miễn, và bệnh tự miễn, trong đó bệnh tự miễn được chọn từ nhóm gồm cấp tính phổ biến viêm não tủy, bệnh lý Addison, viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng thể kháng photpholipid, thiếu máu tan máu tự miễn, viêm gan tự miễn, bệnh tai trong tự miễn, pemphigoid bóng nước, bệnh celiac, bệnh Chagas, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hội chứng Churg-Strauss, viêm da, bệnh Crohn, đái tháo đường typ 1, lạc nội mạc tử cung, hội chứng Goodpasture, bệnh Basedow, hội chứng Guillain-Barré, bệnh Hashimoto, viêm tuyến mô hôi làm mù, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, viêm bàng quang kẽ, lupus ban đỏ, xơ cứng bì khu trú, đa xơ cứng, nhược cơ, chứng ngủ rũ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, pemphigut thông thường, thiếu máu ác tính, viêm đa cơ, xơ gan mật tiên, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, tâm thần phân liệt, xơ cứng bì, viêm động mạch thái dương, viêm mạch, lang ben, và bệnh u hạt Wegener.

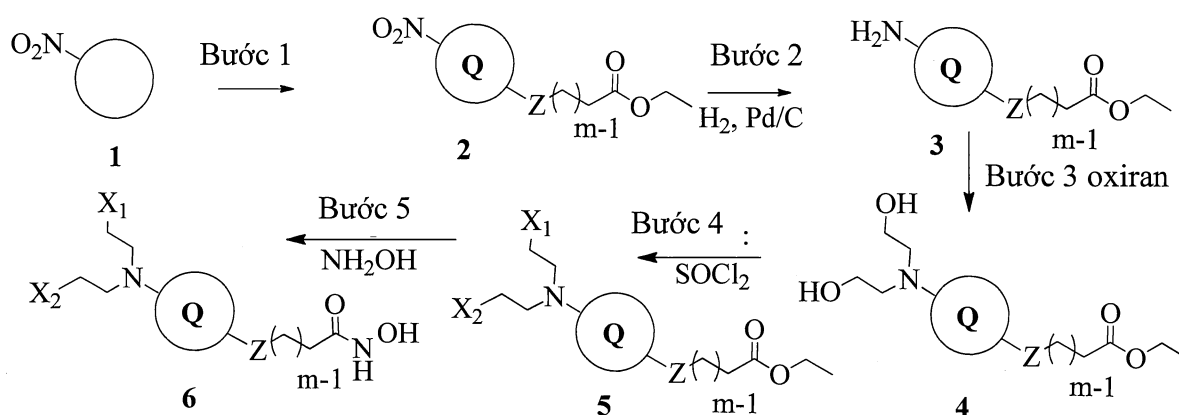
Nên hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được trình bày và mô tả trong bản mô tả này, mà những thay đổi và cải biến khác nhau có thể được thực hiện mà không xa rời nguyên lý và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

Các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Các nguyên liệu cần thiết có thể được thu được bằng các quy trình chuẩn của ngành hóa học hữu cơ. Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn qua các sơ đồ tổng hợp đại diện dưới đây, các sơ đồ này chỉ mang tính minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Những thay đổi và các biến đổi với các phương án được bộc lộ sẽ rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tương ứng; những thay đổi và biến đổi này bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở, những thay đổi và biến đổi liên quan đến cấu trúc hóa học, phần tử thế, dẫn xuất, cách bào chế và/hoặc phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện mà không xa rời nguyên lý của sáng chế và phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

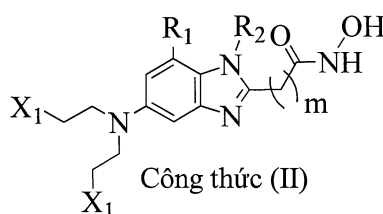


Nhìn chung, các hợp chất có công thức được điều chế theo Sơ đồ 1 dưới đây. X_1 , X_2 , Q , Z , và m trong Sơ đồ 1 tương tự như được mô tả trong phần Bản chất nêu trên.

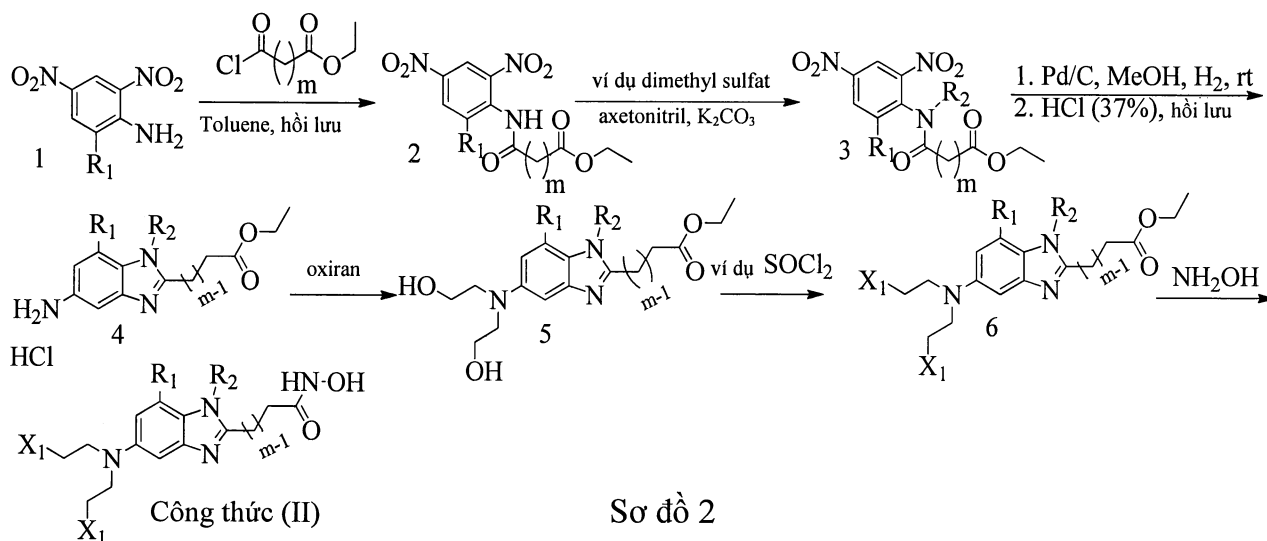


Sơ đồ 1

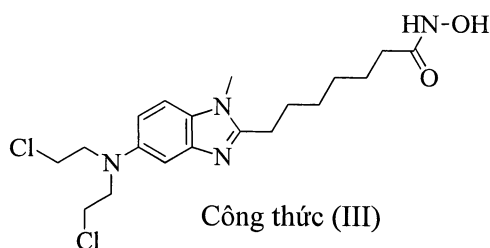
Nguyên liệu ban đầu (1), vòng có 5-10 phần tử thế nitro, có thể ghép với este carboxylic phù hợp để cho ra chất trung gian (2), mà sau đó có thể được khử, ví dụ bằng H_2 , Pd/C, thành chất trung gian được thế amino (3). Chất trung gian tạo thành (3) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng cho ra chất trung gian (4), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (5) với hiệu suất cao bằng phản ứng với chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua hoặc photpho pentaclorua. Cuối cùng, sự tạo thành hydroxyl của chất trung gian (5) trong NH_2OH có thể tạo ra hợp chất đích (6).



Các hợp chất có công thức được điều chế theo Sơ đồ 2 dưới đây. X_1 , R_1 , R_2 , Z , và m trong Sơ đồ 2 giống như được mô tả trong phần Bản chất nêu trên.

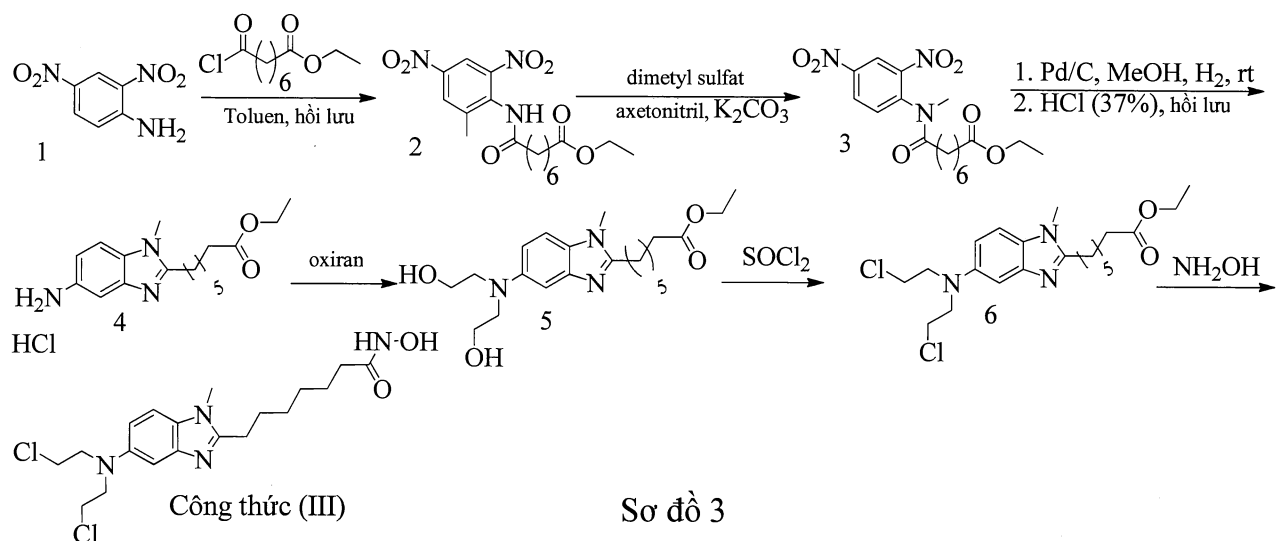


Nguyên liệu ban đầu (1), 2,4-dinitroanilin được thể có thể ghép axyl clorua phù hợp để tạo ra chất trung gian được N-axyl hóa (2). Sự alkyl hóa của chất trung gian được N-axyl hóa (2) với chất alkyl hóa như iotometan, metyltosylat, dimetylsulfat sẽ dẫn đến chất trung gian dinitroaromatic (3). Phản ứng khử chất trung gian (3), ví dụ bằng H_2 , Pd/C, tiếp theo là khử hydrat bằng axit sẽ tạo ra chất trung gian benzimidazol (4). Chất trung gian (4) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng tạo ra chất trung gian (5), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (6) với hiệu suất cao bằng phản ứng với chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua hoặc photpho pentaclorua. Cuối cùng, phản ứng hydroxyl hóa chất trung gian (6) trong NH_2OH có thể tạo ra hợp chất đích được biểu diễn bởi công thức (II).

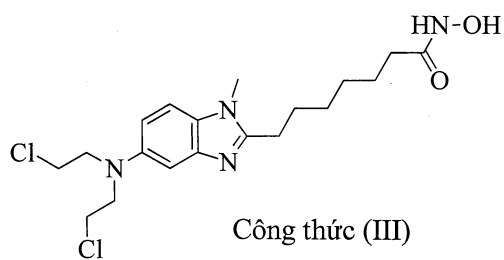


Hợp chất có công thức
theo Sơ đồ 3 dưới đây.

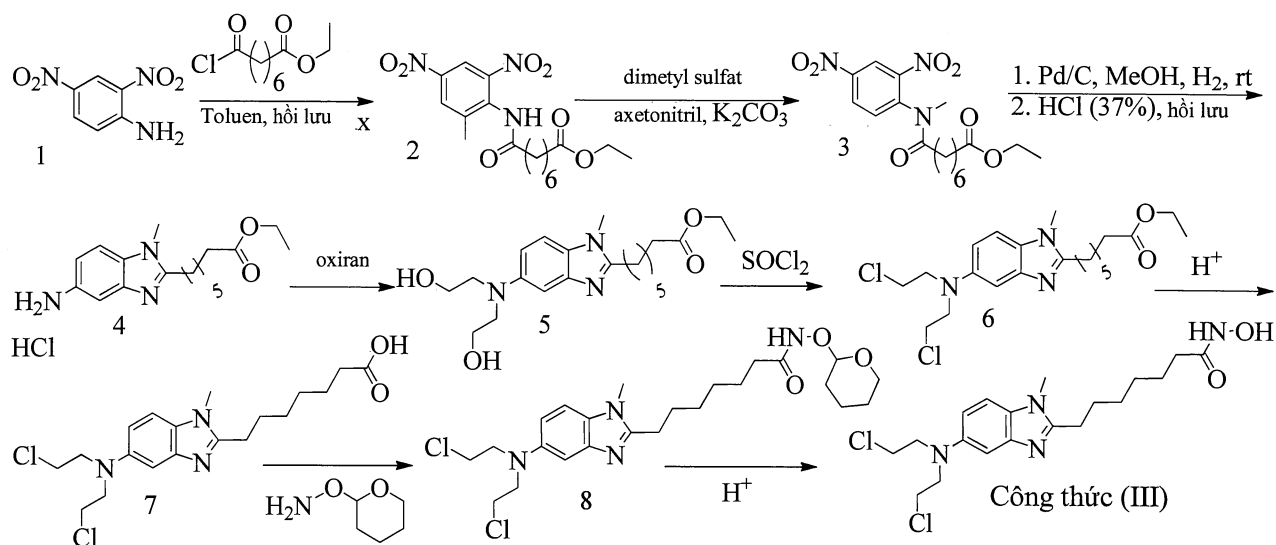
có thể được điều chế



Nguyên liệu ban đầu (1), 2,4-dinitroanilin có thể ghép với axyl clorua phù hợp để cho ra chất trung gian được N-axyl hóa (2). Phản ứng alkyl hóa chất trung gian được N-axyl hóa (2) bằng chất alkyl hóa như dimetylsulfat sẽ dẫn đến chất trung gian dinitroaromatic (3). Phản ứng khử chất trung gian dinitroaromatic (3), ví dụ bằng H_2 , Pd/C, tiếp theo là phản ứng khử hydrat bằng axit sẽ tạo ra benzimidazol (4). Chất trung gian (4) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng tạo ra chất trung gian (5), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (6) với hiệu suất cao bằng chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua. Cuối cùng, phản ứng hydroxyl hóa chất trung gian (6) trong NH_2OH có thể tạo ra hợp chất đích có công thức (III).

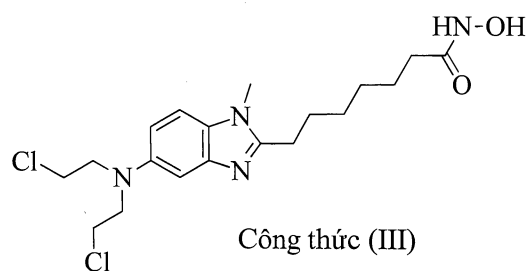


Theo cách khác, hợp chất có công thức
thể được điều chế theo Sơ đồ 4 dưới đây.

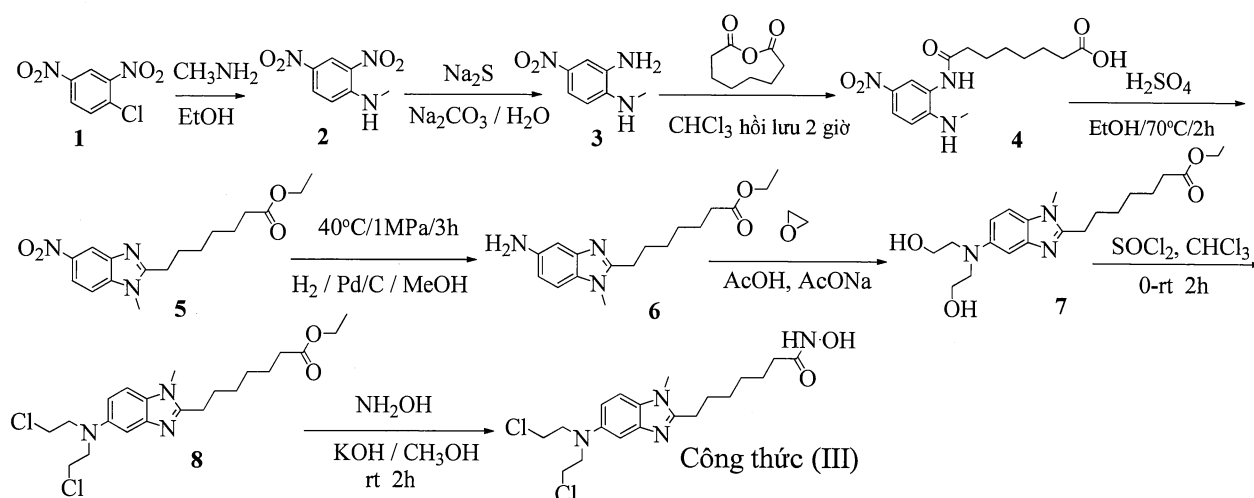


Sơ đồ 4

Nguyên liệu ban đầu (1), 2,4-dinitroanilin có thể ghép với axyl clorua phù hợp để cho ra chất trung gian được N-axyl hóa (2). Phản ứng alkyl hóa chất trung gian được N-axyl hóa (2) bằng chất alkyl hóa như dimetylsulfat sẽ tạo ra chất trung gian dinitroaromatic (3). Phản ứng khử chất trung gian dinitroaromatic (3), ví dụ bằng H_2 , Pd/C, tiếp theo là phản ứng khử hydrat bằng axit sẽ tạo ra chất trung gian benzimidazol (4). Chất trung gian (4) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng tạo ra chất trung gian (5), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (6) với hiệu suất cao bằng phản ứng với chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua. Phản ứng thủy phân chất trung gian (6) trong HCl cô đặc sẽ tạo ra chất trung gian axit carboxylic (7), mà có thể ghép với O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin để tạo ra chất trung gian (8). Cuối cùng, phản ứng thủy phân chất trung gian (8) trong axit sẽ tạo ra hợp chất đích có công thức (III).

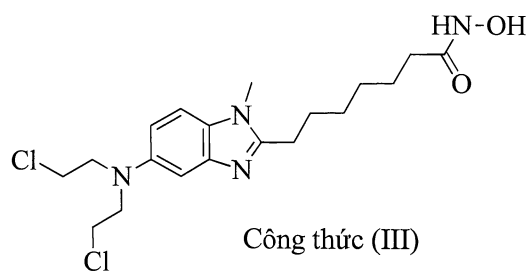


Theo cách khác, hợp chất có công thức
thể được điều chế theo Sơ đồ 5 dưới đây.



Sơ đồ 5

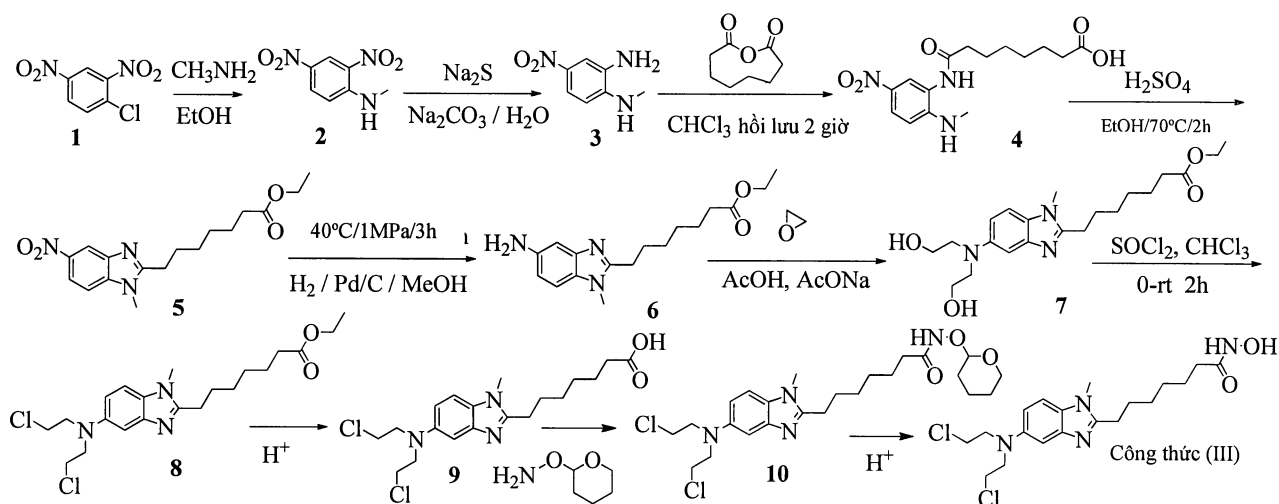
Nguyên liệu ban đầu (1), 1-clo-2,4-dinitrobenzen có thể ghép với alkylamin để tạo ra chất trung gian (2), mà có thể được khử thành chất trung gian (3) với hiệu suất cao. Chất trung gian (3) có thể được axyl hóa để tạo ra chất trung gian (4), chất trung gian này sẽ trải qua phản ứng với axit để cho ra chất trung gian benzimidazol (5). Chất trung gian (5) sau đó có thể được khử, ví dụ bằng H_2 , Pd/C , thành chất trung gian được thế amino (6). Chất trung gian tạo thành (6) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng tạo ra chất trung gian (7), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (8) với hiệu suất cao bằng phản ứng với chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua hoặc photpho pentaclorua. Cuối cùng, phản ứng hydroxyl hóa chất trung gian (8) trong NH_2OH có thể tạo ra hợp chất đích có công thức (III).



Theo cách khác, hợp chất có công thức
có thể được điều chế theo Sơ đồ 6 dưới đây.

Công thức (III)

có



Sơ đồ 6

Nguyên liệu ban đầu (1), 1-clo-2,4-dinitrobenzen có thể ghép với alkylamin để tạo ra chất trung gian (2), mà có thể được khử thành chất trung gian (3) với hiệu suất cao. Chất trung gian (3) có thể được axyl hóa để tạo ra chất trung gian (4), chất trung gian (4) này sẽ trải qua phản ứng khử hydrat với axit để tạo ra chất trung gian benzimidazol (5). Chất trung gian (5) sau đó có thể được khử, ví dụ bằng H_2 , Pd/C, thành chất trung gian được thế amino (6). Chất trung gian tạo thành (6) có thể phản ứng với oxiran để dễ dàng tạo ra chất trung gian (7), mà có thể được biến đổi thành chất trung gian (8) với hiệu suất cao bằng phản ứng với chất phản ứng clo hóa như thionyl clorua hoặc photpho pentaclorua. Phản ứng thủy phân chất trung gian (8) trong HCl đậm đặc sẽ tạo ra chất trung gian axit carboxylic (9), mà có thể ghép với O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin để tạo ra chất trung gian (10). Cuối cùng, phản ứng thủy phân chất trung gian (10) trong axit sẽ tạo ra hợp chất đích có công thức (III).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế hợp chất có công thức (III) (còn được gọi là chế phẩm thế hệ thứ nhất NL-101):

- (1) Dung dịch 1: chuẩn bị dung dịch axit axetic 50% (trọng lượng/thể tích) trong nước DI, bảo quản trong nhiệt độ phòng;

- (2) Dung dịch 2: chuẩn bị dung dịch NaOH 0,20% (trọng lượng/thể tích) trong nước DI, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng;
- (3) Dung dịch 3: chuẩn bị 200mg/ml hợp chất có công thức (III) trong Dung dịch 1 (tức là 50% axit axetic): đánh sóng 10-30 giây sẽ rất hữu ích để hòa tan hợp chất;
- (4) Cuối cùng, bổ sung 970ul Dung dịch 2 vào trong 30uL Dung dịch 3, tạo ra 6mg/ml dung dịch hợp chất có công thức (III).

Ví dụ 2: Điều chế chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III) với hydroxypropyl β -cyclodextrin (còn được gọi là chế phẩm NL-101 gốc HP β CD):

- (1) Dung dịch 1: chuẩn bị dung dịch axit axetic 50% (thể tích/thể tích) trong nước DI, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng;
- (2) Dung dịch 2: chuẩn bị hydroxypropyl β -cyclodextrin 20% (trọng lượng/thể tích) bằng cách bổ sung mỗi 80ml DI nước vào trong mỗi 20g hydroxypropyl β -cyclodextrin, vortex trong khoảng thời gian 5 phút, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng;
- (3) Dung dịch 3: chuẩn bị dung dịch NaHCO₃ 5% (trọng lượng/thể tích) trong nước DI, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng; NaHCO₃ được sử dụng làm chất điều chỉnh pH;
- (4) Dung dịch 4: chuẩn bị 200mg/ml hợp chất có công thức (III) trong dung dịch 1 (tức là axit axetic 50%): đánh sóng 10-30 giây sẽ rất hữu ích để hòa tan hợp chất;
- (5) Dung dịch 5: 1:1 hỗn hợp của Dung dịch 2 và Dung dịch 3;
- (6) Bổ sung 30ul dung dịch 4 vào 970ul Dung dịch 5 và trộn kỹ, tạo ra 6mg/ml dung dịch hợp chất có công thức (III), với 10% hydroxypropyl β -cyclodextrin, 1,5% axit axetic, 2,5% NaHCO₃, và pH là 6-7;
- (7) Lọc dung dịch: các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III) từ bước (6) được lọc qua bộ lọc đã khử trùng sơ bộ 0,2um với hiệu quả thu hồi >98%;

(8) Điều chế dạng bột khô: các chế phẩm từ Bước (7) được làm khô lạnh để tạo ra dạng bột khô là bột. Chế phẩm chứa sản phẩm thăng hoa tạo thành ổn định hóa học ở các nhiệt độ -20°C , 4°C và nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian ít nhất là 2 tuần. Nó có thể được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trong khoảng thời gian hơn 2 tuần mà không phân hủy;

(9) Nghiên cứu pha loãng: các chế phẩm từ Bước (7) được pha loãng với nước DI (x 10 lần) và ổn định hóa học và lưu lại trong dung dịch mà không kết tủa (>12 giờ).

Ví dụ 3: Điều chế chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III) với sulfobutylete β -cyclodextrin (còn được gọi là chế phẩm NL-101 gốc CaptisolTM):

- (1) Dung dịch 1: chuẩn bị 50% (thể tích/thể tích) dung dịch axit axetic trong nước DI, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng;
- (2) Dung dịch 2: chuẩn bị 20% (trọng lượng/thể tích) sulfobutylete β -cyclodextrin bằng cách bổ sung mỗi 80ml DI nước vào mỗi 20g sulfobutylete β -cyclodextrin, tạo xoáy trong khoảng thời gian 5 phút, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng;
- (3) Dung dịch 3: chuẩn bị 5% (trọng lượng/thể tích) dung dịch NaHCO_3 trong nước DI, bảo quản ở nhiệt độ trong phòng; NaHCO_3 được sử dụng ở đây làm chất điều chỉnh pH;
- (4) Dung dịch 4: chuẩn bị 200mg/ml hợp chất có công thức(III) trong Dung dịch 1 (tức là 50% axit axetic): đánh sóng 10-30 giây sẽ rất hữu ích để hòa tan hợp chất;
- (5) Dung dịch 5: 1:1 hỗn hợp của dung dịch 2 và dung dịch 3;
- (6) Bổ sung 30ul Dung dịch 4 vào 970ul Dung dịch 5 và trộn kỹ, tạo ra 6mg/ml dung dịch hợp chất có công thức (III), với 10% sulfobutylete β -cyclodextrin, 1,5% axit axetic, 2,5% NaHCO_3 , và pH = 6-7;
- (7) Lọc dung dịch: các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III) từ bước (6) được lọc qua bộ lọc đã được vô trùng sơ bộ 0,2um với hiệu quả thu hồi $>98\%$;

(8) Điều chế dạng bột khô: các chế phẩm từ bước (7) được làm khô lạnh để tạo ra dạng bột khô là bột. Chế phẩm dạng bột khô tạo thành ổn định về mặt hóa học ở các nhiệt độ -20°C, 4°C nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần. Nó có thể được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trong khoảng thời gian lâu hơn 2 tuần mà không phân hủy;

(9) Nghiên cứu pha loãng: các chế phẩm từ Bước (7) được pha loãng với nước DI (x 10 lần) và ổn định hóa học và lưu lại trong dung dịch mà không kết tủa (>12 giờ).

Ví dụ 4: Tris làm chất điều chỉnh pH thay thế:

Tris (CAS #: 77-86-1) được sử dụng rộng rãi là thành phần của dung dịch đệm pH. Tris được sử dụng làm tá dược trong một số thuốc được phê chuẩn bởi FDA. Nó có pKa là 8,30. Hệ đệm tris-axit axetic có khoảng pH là 7-8, do đó, Tris có thể là chất điều chỉnh pH lý tưởng cho chế phẩm NL-101.

Chúng tôi đã phát triển thành công chế phẩm NL-101 gốc HPBCD chứa Tris với 6mg/ml NL-101, 15% HPBCD, 250mM axit axetic, 333mM Tris, pH=7,4+/- 0,2. Chế phẩm được điều chế như sau:

- Dung dịch 1: chuẩn bị 200mg/ml NL-101 trong 50% axit axetic;
- Dung dịch 2: chuẩn bị 1M Tris, sau đó pha loãng thành 0,6666M: (Tris Base, F.W.121.14 g/mol).
- Dung dịch 3: chuẩn bị 30% (trong lượng/thể tích) HPBCD trong 100mM đệm natri axetat (pH=5,4);
- Dung dịch 4: 1:1 hỗn hợp của Dung dịch 2 và Dung dịch 3.
- Dung dịch cuối cùng: bổ sung 970ul Dung dịch 4 vào 30ul Dung dịch 1, trộn kỹ, tạo ra 6mg/ml NL-101, 15% HPBCD, 250mM axit axetic, 333mM Tris, pH=7,4+/- 0,2.

So với NaHCO₃ làm chất điều chỉnh pH thì dễ dàng kiểm soát một cách chính xác trị số pH của chế phẩm NL-101 gốc HPBCD chứa Tris trong khoảng pH từ 7-8, do chế phẩm chứa Tris về cơ bản là hệ đệm Tris-Axit axetic với khoảng đệm lý thuyết

nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Trị số pH trung hòa của chế phẩm NL-101 gốc HPBCD chứa Tris là một ưu điểm rõ ràng cho sự phát triển lâm sàng trong tương lai.

Ví dụ 5: Nghiên cứu độc tính liều dùng đơn ở Chuột với chế phẩm thể hệ thứ nhất NL-101:

Liều dùng đơn của chế phẩm thể hệ thứ nhất NL-101 (20, 40, 60, 80 hoặc 100mg/kg) từ từ được đưa vào chuột (tiêm trong tĩnh mạch thời gian tiêm >30 giây), và sự thay đổi và cân nặng được đo trong thời gian 14 ngày để đánh giá độc tính của các liều dùng khác nhau của NL-101. Chúng tôi phát hiện ra rằng liều dùng NL-101 lên đến 60mg/kg NL-101 không dẫn đến sự thay đổi đáng kể về cân nặng.

Tuy nhiên, chúng tôi phát hiện ra rằng chế phẩm thể hệ thứ nhất này có nhiều nhược điểm như trị số pH thấp, khả năng kết tủa sau tiêm tĩnh mạch, và hàng loạt tác dụng phụ như đuôi chuột bị tổn thương sau khi tiêm trong tĩnh mạch. Nghiêm trọng hơn là đôi khi chúng tôi quan sát thấy việc tiêm nhanh NL-101 trong tĩnh mạch (ví dụ thời gian tiêm <5 giây) có thể làm chuột chết đột ngột.

Ví dụ 6: Nghiên cứu độc tính IV liều dùng đơn ở chuột với chế phẩm NL-101 gốc HP β CD:

Liều dùng đơn của chế phẩm NL-101 gốc HP β CD (20, 40, 60, 80, 100, hoặc 150mg/kg) trong 10% HP β CD được cung cấp từ từ (tiêm trong tĩnh mạch thời gian tiêm >30 giây) cho chuột và thay đổi về cân nặng được đo trong khoảng thời gian 14 ngày để đánh giá độc tính của các liều dùng khác nhau của NL-101. Chúng tôi phát hiện ra rằng liều dùng NL-101 lên đến 60mg/kg không dẫn đến sự thay đổi đáng kể về cân nặng.

Chúng tôi ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng chế phẩm NL-101 gốc HP β CD có thể làm giảm đáng kể độc tính lên tim trên cơ thể sống. Chuột thậm chí có thể sống sót sau khi bị tiêm nhanh (thời gian nhỏ hơn 5 giây) với liều lượng cao đến 150mg/kg NL-101. Quan trọng hơn, chúng tôi không quan sát thấy áp lực tim phổi ở chuột ở liều dùng hữu hiệu trị liệu là 60mg/kg. Ngoài ra, chế phẩm này còn có nhiều ưu điểm khác, như độ pH trung hòa, dung dịch tiêm trong và ổn định, không có hiện tượng kết tủa sau tiêm trong tĩnh mạch, và không có hiện tượng tổn thương đuôi chuột sau tiêm

trong tĩnh mạch. Do đó, chế phẩm NL-101 gốc HP β CD sẽ là một chế phẩm lý tưởng để sử dụng trong NL-101 MTD, PK, trong nghiên cứu hiệu quả trên cơ thể sống, và trong nghiên cứu cho phép IND. Chúng tôi đang tích cực phát triển chế phẩm NL-101 gốc HP β CD để thử nghiệm lâm sàng ở người trong tương lai.

Ví dụ 7: Nghiên cứu độc tính IV liều dùng đơn trong tĩnh mạch ở chuột với chế phẩm NL-101 gốc Captisol™:

Một liều dùng đơn của chế phẩm NL-101 gốc Captisol™ (20, 40, 60, 80, 100, hoặc 150mg/kg) trong 10% Captisol™ được đưa vào (trong tĩnh mạch) chuột và sự thay đổi về trọng lượng được đo trong 14 ngày để đánh giá độc tính của các liều dùng NL-101 khác nhau. Chúng tôi vui mừng phát hiện ra rằng liều dùng NL-101 lên đến 60mg/kg không dẫn đến sự thay đổi lớn về trọng lượng.

Chúng tôi vui mừng khi phát hiện ra rằng chế phẩm NL-101 gốc Captisol™ cũng có tác dụng làm giảm đáng kể độc tính lên tim trên cơ thể sống. Chuột thậm chí có thể sống sót sau khi tiêm nhanh (thời gian ít hơn 5 giây) liều NL-101 cao đến 150mg/kg. Quan trọng hơn, chúng tôi không quan sát thấy áp lực tim phổi ở chuột ở liều dùng hữu hiệu trị liệu 60mg/kg. Ngoài ra, chế phẩm này còn có nhiều ưu điểm khác, như độ pH trung hòa, dung dịch tiêm trong và ổn định, không có hiện tượng kết tủa sau tiêm trong tĩnh mạch, và không có hiện tượng tổn thương đuôi chuột sau tiêm trong tĩnh mạch. Do đó, chế phẩm NL-101 gốc HP β CD sẽ là một chế phẩm lý tưởng để sử dụng trong NL-101 MTD, PK, trong nghiên cứu hiệu quả trên cơ thể sống, và trong nghiên cứu cho phép IND. Chúng tôi đang tích cực phát triển chế phẩm NL-101 gốc HP β CD để thử nghiệm lâm sàng ở người trong tương lai.

Ví dụ 8: Nghiên cứu độc tính IV nhiều liều dùng ở chuột với chế phẩm NL-101 gốc HP β CD :

Nhiều liều dùng của chế phẩm NL-101 gốc HP β CD (60mg/kg) trong 10% HP β CD được đưa vào (trong tĩnh mạch) chuột và sự thay đổi trọng lượng được đo để đánh giá độc tính của các liều dùng khác nhau của NL-101. Chúng tôi phát hiện ra rằng chuột có thể chịu đựng tốt nhiều liều dùng 60mg/kg của NL-101 mà không có sự thay đổi đáng kể về trọng lượng. Ví dụ, chuột có thể được định lượng ở liều dùng

60mg/kg vào ngày 1, 4, 8, 11, 18, 25. Phác đồ định lượng khả thi khác là 60mg/kg ở ngày 1, 2, 8, 15, 22, 29.

Ví dụ 9: Nghiên cứu độc tính IV của nhiều liều dùng qua đường trong tĩnh mạch của chế phẩm ở chuột:

Nhiều liều dùng của chế phẩm NL-101 gốc Captisol™ (60mg/kg) trong 10% Captisol™ được đưa vào (trong tĩnh mạch) chuột và sự thay đổi về trọng lượng được đo để đánh giá độc tính của các liều dùng khác nhau của NL-101. Chúng tôi phát hiện ra rằng chuột có thể chịu đựng tốt nhiều liều dùng 60mg/kg của NL-101 mà không thay đổi đáng kể trọng lượng. Ví dụ, chuột có thể được định lượng liều dùng 60mg/kg ở ngày 1, 4, 8, 11, 18, 25. Phác đồ định lượng khả thi khác là 60mg/kg ở ngày 1, 2, 8, 15, 22, 29.

Ví dụ 10: Tính hiệu quả của chế phẩm NL-101 gốc HVCD đối với mô hình ghép ngoại lai A549 ung thư phổi tế bào không nhỏ ở người

Động vật: Chuột balb/c 5 đến 6 tuần tuổi được giữ 5 con trong một lồng với nắp bộ lọc không khí dưới ánh sáng (12 chu kỳ sáng/tối, ánh sáng bật vào lúc 6 giờ) và nhiệt độ ($(22 \pm 1^\circ\text{C})$)-môi trường được kiểm soát. Mọi thao tác trên động vật được thực hiện dưới nắp chụp dạng tấm vô trùng. Các con vật được tùy ý tiếp cận thức ăn dành cho chuột Purina ((Pro Lab PMH 4018, Trademark of Agway, Syracuse, N.Y.) và nước. Nghiên cứu các con vật này được thực hiện theo "Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm" (Guidelines for Care and Use of Experimental Animals).

Nuôi cấy tế bào khối u: Các tế bào NSCLC A549 ở người được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy được làm thích hợp. Các tế bào được thu hoạch ở giai đoạn phát triển loga của chúng để chuẩn bị cấy khối u.

Cấy khối u: các tế bào khối u ở người ($2,5$ đến $5,0 \times 10^6$ tế bào) được cấy dưới da trong 0,2ml môi trường chứa 30% Matrigel ở hai bên hông của chuột balb/c nu/nu bằng kim 20-gauge có chiều dài từ 1 đến 2cm.

Điều trị: 2 đến 3 tuần sau khi cấy tế bào khối u, các con vật mà phát triển khối u cứng dưới da được chọn và chia thành một vài nhóm đồng nhất ($n=6$ con vật trên

nhóm hoặc liều dùng) với kích thước khối u ($100-200\text{mm}^3$). Các con vật được tiêm trong tĩnh mạch liều dùng 60mg/kg của chế phẩm dưới đây ở ngày 1, 4, 8, 11, 18, 25.

1. Nhóm đối chứng: 10% HP β CD, 1,5% axit axetic, 2,5% NaHCO_3 ;
2. Nhóm NL-101: 6mg/ml , 10% HP β CD, 1,5% axit axetic, 2,5% NaHCO_3 ;
3. Nhóm bendamustin: 6mg/ml , 10% HP β CD, 1,5% axit axetic, 2,5% NaHCO_3 ;

Đánh giá tính hiệu quả: các phép đo khối u rắn dưới da được thực hiện vào ngày tiêm đầu tiên và 4 ngày sau đó. Hai đường kính vuông góc lớn nhất của mỗi khối u được đo bằng thước kẹp và các kích thước khối u được ước tính bằng cách sử dụng công thức:

$TV=L \times W/2$ trong đó TV: thể tích khối u; L: chiều cao; W: chiều rộng. Trọng lượng cơ thể của con vật cũng được lưu ý. Các kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây.

Nhóm	Con vật (bắt đầu)	Con vật (kết thúc)	Trọng lượng (g)	Trọng lượng khối u (g)	Thể tích khối u (mm^3)	T/C (%)
Đối chứng	10	10	$28,8 \pm 1,7$	$1,94 \pm 0,3$	$2080,8 \pm 552,8$	/
NL-101	6	6	$27,6 \pm 2,9$	$0,88 \pm 0,2^*$	$772,7 \pm 235,6^*$	37,7
Bendamustin	6	6	$28,6 \pm 1,9$	$1,97 \pm 0,5$	$1716,5 \pm 550,6$	71,9

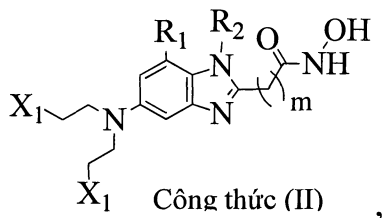
* $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng

Dữ liệu trên đây thể hiện rằng chế phẩm NL-101 gốc HP β CD có hiệu quả tuyệt vời trên cơ thể sống ở mô hình ghép ngoại lai A549 mà không có dấu hiệu về độc tính tế bào và độc tính lên tim đáng kể.

Sau khi đánh giá mở rộng, chế phẩm NL-101 gốc HP β CD được chọn cho nghiên cứu cho phép phát triển thuốc mới (Investigational New Drug –IND).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa (a) xyclopolysacarit, và (b) hợp chất có công thức (II):



trong đó R_1 và R_2 độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, halo, $-C=NH$, amin, xyano, hydroxy, hoặc alkoxy, hoặc muối được dụng của nó,

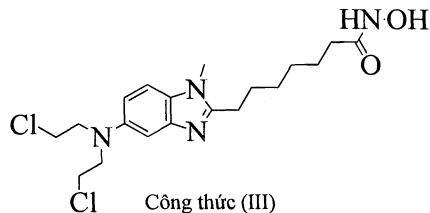
trong đó:

m là 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16; và

X_1 là halo hoặc OSO_2R_c , trong đó R_c là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó X_1 là halo và m là 5, 6, 7 hoặc 8.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III):



4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối được dụng là muối hydroclorua, muối hydrobromua, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, fumarat, sulfat, bisulfat, succinat, xitrat, phosphat, maleat, nitrat, tatrát, benzoat, bi carbonat, carbonat, muối natri hydroxit, muối canxi hydroxit, muối kali hydroxit, muối tromethamin(Tris), hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là muối hydroclorua, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, succinat, xitrat, maleat, tatrát, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc tốt nhất là muối axetat.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó xyclopolysacarit là xyclodextrin.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó xyclodextrin đã nêu được chọn từ nhóm bao gồm α -xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó, β -xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó, và γ -xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó.

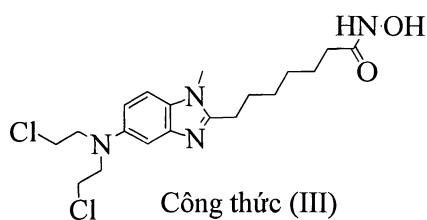
7. Dược phẩm theo điểm 6 trong đó, cyclodextrin là β -cyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó β -cyclodextrin là hydroxypropyl β -cyclodextrin, hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm còn chứa chất điều chỉnh độ pH.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó chất điều chỉnh độ pH là natri bicarbonat, natri carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, tromethamin (Tris), hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là natri bicarbonat, tromethamin (Tris), hoặc hỗn hợp của chúng.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa (a) cyclodextrin, và (b) hợp chất có công thức (III):



hoặc muối dược dụng của nó, và (c) chất điều chỉnh độ pH.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó cyclodextrin là β -cyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó, tốt hơn là hydroxypropyl β -cyclodextrin, hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin.

13. Dược phẩm theo điểm 11 hoặc 12, trong đó muối dược dụng là muối hydroclorua, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, succinat, xitrat, maleat, tatar, hoặc hỗn hợp của chúng.

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 13, trong đó chất điều chỉnh độ pH là bicarbonat, carbonat, natri hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, tromethamin, hoặc hỗn hợp của chúng.

15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14, trong đó cyclodextrin là hydroxypropyl β -cyclodextrin hoặc sulfobutylete β -cyclodextrin, muối dược dụng là muối axetat, và chất điều chỉnh pH là natri bicarbonat.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 15, trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 9,0.

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó xyclopolysacarit có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng/thể tích.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó xyclopolysacarit có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 2,5% đến 20% trọng lượng/thể tích.

19. Dược phẩm dạng liều bao gồm dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó dược phẩm dạng liều chứa 5mg đến 500mg hợp chất có công thức(III).

20. Chế phẩm đông khô của dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó chế phẩm này được đóng gói trong lọ hoặc vật chứa dược dụng khác.