

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34002 B1** (51) Cl. internationale : **A01N 43/00**

(43) Date de publication :
01.02.2013

(21) N° Dépôt :
35145

(22) Date de Dépôt :
10.08.2012

(30) Données de Priorité :
27.01.2010 US 61/298,589

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2011/022219 24.01.2011

(71) Demandeur(s) :
GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza 200 North 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102 (US)

(72) Inventeur(s) :
UNDERWOOD, Mark Richard

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **THÉRAPIE ANTIVIRALE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des combinaisons de composés comprenant des inhibiteurs de l'intégrase du VIH et d'autres agents thérapeutiques. Lesdites combinaisons peuvent être utilisées dans le cadre de l'inhibition de la réplication du VIH, de la prévention et/ou du traitement de l'infection par le VIH et du traitement du SIDA et/ou du syndrome pré-SIDA.

- أ -

(علاج مضاد للفيروسات)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوليفات من المركبات المشتملة على مشتقات إنزيم HIV إنتاجاً وعوامل علاجية أخرى. تعتبر هذه التوليفات مفيدة في تثبيط نسخ HIV، في الوقاية من و/ أو علاج العدوى بواسطة HIV، وفي علاج الإيدز و/ أو ARC.

5

01 FEB 2013 (علاج مضاد للفيروسات)

الوصف الكاملالخلفية التقنية

5 فيروس نقص المناعة البشري ("HIV") هو العامل المسبب لمتلازمة نقص المناعة المكتسبة ("الإيدز")، وهو مرض يتسم بتدمير الجهاز المناعي، خصوصاً خلايا T من النوع $CD4^+$ ، ويكون مصحوباً بالحساسية لأنواع العدوى الانتهازية، وطبيعته المتمثلة في المعقد المرتبط بالإيدز ("ARC")، وهو عبارة عن متلازمة مثل تضخم العقد اللمفية العام المستمر، الحمى وفقدان الوزن. HIV عبارة عن فيروس قهقري؛ ويتم تحويل RNA فيه إلى DNA من خلال فعل إنزيم النسخ العكسي. المركبات التي تثبط وظيفة إنزيم النسخ العكسي تثبط نسخ HIV في الخلايا المصابة بالعدوى. تعتبر هذه المركبات مفيدة في الوقاية من أو علاج عدوى HIV في العدوى. 10

بالإضافة إلى $CD4$ ، يتطلب HIV مستقبلاً مشتركاً للدخول في الخلايا المستهدفة. وتعمل مستقبلاً كيموكين مع $CD4$ كمستقبلات لـ HIV. ولقد تم التعرف على مستقبلات كيموكين CXCR4 وCCR5 باعتبارها المستقبلات المشتركة الرئيسية لـ HIV-1. 15

تعمل CCR5 كمستقبل مشترك رئيسي للاندماج ودخول HIV الموجه للخلايا الملتهمة الكبيرة في الخلايا العائلة. يعتقد أن مستقبلات كيموكين هذه تلعب دوراً أساسياً في إرساء ونشر عدوى HIV. لذا، يعتقد أن العوامل المضادة لـ CCR5 مفيدة كعوامل علاجية نشطة ضد HIV.

كما في حالة العديد من الفيروسات القهقرية الأخرى، يشفر HIV إنتاج إنزيم بروتياز يقوم بالانقسام التالي على الترجمة الوراثية لطليعة عديدات الببتيد في العملية الضرورية لتكوين

فيروسات معدية. تضم المنتجات الجينية pol، والتي تشفر إنزيم بوليميراز DNA المعتمد على RNA في الفيروسون (إنزيم النسخ العكسي)، إنزيم نيوكلياز الداخلي، إنزيم بروتياز HIV، و gag، الذي يشفر البروتينات اللبية للفيروسون.

5 كانت إحدى بؤر الاهتمام في تصميم العقاقير المضادة للفيروسات تكوين مركبات تثبط تكوين الفيروسات المعدية بعرقلة معالجة المواد المنتجة لغيرها الفيروسية متعددة البروتينات. وتتطلب معالجة هذه البروتينات المنتجة لغيرها عمل إنزيمات بروتياز المشفرة بالفيروسات والتي تعتبر أساسية للنسخ. ولقد تم إظهار الإمكانية المضادة للفيروسات في تثبيط إنزيم بروتياز HIV باستخدام مثبطات ببتيديل.

10 من الخطوات المطلوبة في نسخ HIV في خلايا T البشرية إدخال DNA الطليعي الفيروسي في جينوم الخلية العائلة بواسطة إنزيم إنتيجراز المشفر. ويعتقد أن الاندماج يتم بواسطة إنزيم إنتيجراز في عملية تتضمن تجميع معقد بروتيني نووي ثابت مع متواليات DNA فيروسية، انقسام اثنتين من النيوكليوتيدات من الأطراف 3' من DNA الطليعي الفيروسي الخطي والارتباط التساهمي للأطراف 3' OH المنحسرة من DNA الطليعي الفيروسي عند قطع غير متصل في موضع العائل المستهدف. ويمكن أن يتم التخليق الإصلاحية للفجوة الناتجة بالإنزيمات الخلوية. ويمكن أن تكون مثبطات إنزيم HIV إنتيجراز فعالة في علاج الإيدز وتثبيط النسخ الفيروسي. 15

ويمكن أن يؤدي إعطاء توليفات من مركبات علاجية في علاج عدوى HIV والظروف ذات الصلة إلى تفعيل النشاط المضاد للفيروسات، تقليل السمية، تأجيل التقدم نحو المقاومة، وزيادة فعالية العقار. ويمكن أن تؤدي التوليفات التي يتم إعطاؤها في وحدة جرعة واحدة إلى زيادة التزام المريض حيث يتم تخفيف عبء الحبة ويتم تبسيط مواعيد الجرعات. ومع ذلك، لا تعتبر كافة المركبات مفيدة في الإعطاء في التوليفات. تضم العوامل التي تؤثر على جدوى التوليفات 20

عدم الثبات الكيميائي للمركبات، حجم وحدة الجرعة، إمكانية وجود أنشطة مضادة أو أنشطة مضافة فحسب للمركبات المجمعة، وصعوبات تحقيق صيغة مناسبة.

وهناك حاجة متصلة للتعرف على عوامل علاجية مناسبة للاستخدام في توليفة وتركيبات صيدلانية مناسبة لمعالجة عدوى HIV. ونظراً للفعالية العالية وخصائصها الدوائية الحركية، تعتبر مثبطات إنزيم HIV إنتيجراز معينة جذابة كمكونات في توليفة العلاج.

5

الوصف المختصر للأشكال

شكل 1: تثبيط HIV-1_{IIIB} بمركب له الصيغة (I)، GSK1349572A، في توليفة مع أباكافير (ABC).

شكل 2: تثبيط HIV-1_{IIIB} بمركب له الصيغة (I)، GSK1349572A، في توليفة مع إيفافيريتير (EFV).

10

شكل 3: تثبيط HIV-1_{IIIB} بمركب له الصيغة (I)، GSK1349572A، في توليفة مع لوبينافير (LPV).

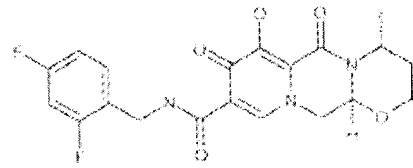
الكشف عن الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتوليفات مركبات تشتمل على مثبطات إنزيم إنتيجراز HIV وعوامل علاجية أخرى. تعتبر هذه التوليفات مفيدة في تثبيط نسخ HIV، الوقاية من و/ أو علاج العدوى بواسطة HIV، وفي علاج الإيدز و/ أو ARC. كذلك يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تحتوي على مثبطات إنزيم HIV إنتيجراز.

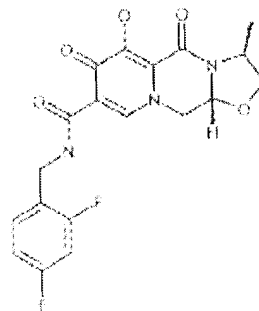
15

الوصف التفصيلي للاختراع

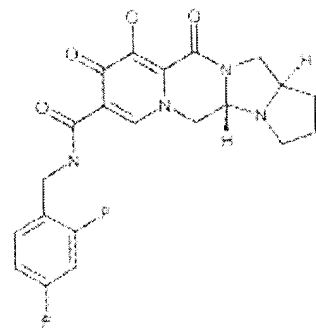
يتعلق الاختراع الحالي بتوليفات تشتمل على مركب له الصيغة (I)، (II)، أو (III) التالية:



(I)



(II)



(III)

5

أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوتيدي، مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوسيدي (NRTIs)، مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النيوكليوسيدي (NNRTIs)، مثبطات إنزيم بروتياز، العوامل المضادة لـ CCR5، العوامل المضادة لـ CXCR4، مثبطات الاندماج، مثبطات النضج، ومثبطات إنزيم إنتيجراز.

10

ويتعلق الاختراع الحالي بطرق علاج عدوى HIV، الإيدز، والحالات المرتبطة بالإيدز من خلال إعطاء فرد مركباً له الصيغة (I)، (II)، أو (III) وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من

المجموعة المكونة من مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوتيدي، مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوسيدي (NRTIs)، مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النيوكليوسيدي (NNRTIs)، إنزيم بروتياز مثبطات، العوامل المضادة لـ CCR5، العوامل المضادة لـ CXCR4، مثبطات الاندماج، مثبطات النضج، ومثبطات إنزيم إنتيجراز.

5 يعرف المركب الذي له الصيغة (I) أيضاً باسم GSK1349572 . الاسم الكيميائي للمركب الذي له الصيغة (I) هو (R4، aS12)-N-[2،4-فلوروفينيل(ميثيل)]-3،4،6،8،12،12-هكساهيدور-7-هيدروكسي-4-ميثيل-6،8-ديوكسو-2-H-بيريدو [1،2:4،5] بيرازينو [2،1-b] [1،3] أو كسازين-9-كربو كساميد.

10 الاسم الكيميائي للمركب الذي له الصيغة (II) هو (S3، aR11)-N-[2،4-داي (فلوروفينيل) (ميثيل)]-2،3،5،7،11،11-هكساهيدور-6-هيدروكسي-3-ميثيل-5،7-ديوكسو- أو كسازولو [3،2-a] بيريدو [2،1-d] بيرازين-8-كربو كساميد.

15 الاسم الكيميائي لمركب له الصيغة (III) هو (aS4، aR13)-N-[2،4-داي (فلوروفينيل) (ميثيل)]-10-هيدروكسي-9،11-ديوكسو-2،3،4،a،13،13،11،9،5-a- أو كتهيدور-1H-بيريدو [2،1-a] بيرولو [1،2:4،3] إيميدازو [2،1-a] بيرازين-8-كربو كساميد.

يشير الاصطلاح "مادة حاملة أو مادة مضافة مقبولة صيدلانياً" إلى مادة حاملة أو مادة مضافة يمكن إعطاؤها للمريض، مع مركب من الاختراع الحالي، حيث لا تدمر النشاط الصيدلاني له وتكن غير سامة عند إعطائها بجرعات كافية لتوصيل كمية علاجية من العامل المضاد للفيروسات.

يشير الاصطلاح "علاج" بحسب الاستخدام في الطلب الحالي إلى تخفيف أعراض اضطراب معين لدى مريض، أو التحسين الذي يمكن التأكد منه المرتبط باضطراب معين، وقد تضم كت تكرار الأعراض لدى مريض عديم الأعراض مثل مريض أصبحت فيه العدوى الفيروسية كامنة. وقد يضم العلاج الوقاية التي تشير إلى منع مرض أو حالة أو منع حدوث أعراض هذا المرض أو الحالة، لدى مريض. وبحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "مريض" إلى كائن ثديي، بما في ذلك البشر.

5

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "الفرد المعالج" إلى مريض، حيوان أو عينة حيوية.

تضم الأملاح المقبولة صيدلانياً من المركبات وفقاً للاختراع تلك المشتقة من الأحماض والقواعد العضوية وغير العضوية المقبولة صيدلانياً. وتضم أمثلة الأحماض المناسبة أحماض هيدروكلوريك، هيدوربروميك، كبريتيك، نيتريك، فوق كلوريك، فيوماريك، ماليك، فسفوريك، جلايكوليك، لاكتيك، ساليسيليك، سكسينيك، تولوين-p-سلفونيك، طرطريك، أسيتيك، سيتريك، ميثان سلفونيك، إيثان سلفونيك، فورميك، بترويك، مالونيك، نفتالين-2-سلفونيك وبترين سلفونيك. ويمكن استخدام أحماض أخرى، مثل أوكساليك، بينما لا تعتبر في حد ذاتها مقبولة صيدلانياً، في تحضير أملاح مفيدة كمركبات وسيطة في الحصول على مركبات الاختراع وأملاح إضافة الحمض المقبولة صيدلانياً منها. وتضم الأملاح المشتقة من قواعد ملائمة الأملاح الفلزية القاعدية (على سبيل المثال الصوديوم)، الأملاح الفلزية الأرضية القلوية (على سبيل المثال، المغنسيوم)، الأمونيوم، NH_4^+ (حيث W عبارة عن C_{1-4} الكيل) وغير ذلك من أملاح الأمين. أحد الأملاح المفيدة هو ملح الصوديوم.

15

ويمكن تحضير أملاح مركبات الاختراع الحالي بالطرق المعروفة لمن يتمتع بالمهارة في المجال. على سبيل المثال، ويمكن أن يؤدي علاج مركب من الاختراع الحالي بقاعدة أو حمض مناسب في مذيب مناسب إلى ملح مناظر.

يتعلق الاختراع الحالي بطرق لعلاج أو الوقاية من عدوى فيروسية، على سبيل المثال عدوى HIV، لدى إنسان تشتمل على إعطاء الإنسان كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة (I)، (II)، أو (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه في توليفة مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوستيدي، مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوستيدي (NRTIs)، مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النيوكليوستيدي (NNRTIs)، إنزيم بروتياز مثبطات، العوامل المضادة لـ CCR5، العوامل المضادة لـ CXCR4، مثبطات الاندماج، مثبطات النضج، ومثبطات إنزيم إنتيجراز. ويمكن إعطاء التوليفة بشكل متزامن أو تتابعياً.

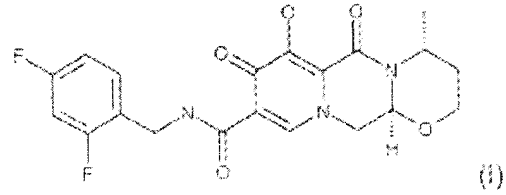
تعتبر المركبات التي لها الصيغة (I)، (II) و (III) مناسبة بشكل خاص لعلاج أو الوقاية من أنواع عدوى HIV والحالات ذات الصلة. يشار في الطلب الحالي إلى علاج يمكن أن يمتد إلى الوقاية من بالإضافة إلى علاج أنواع العدوى، الأعراض الموجودة، والحالات السريرية ذات الصلة مثل المعقد المرتبط بالإيدز (ARC)، سركومة Kaposi، والحرف المرتبط بالإيدز.

تشتمل التوليفات العلاجية على إعطاء مركب من الاختراع الحالي أو ملح مقبول صيدلانياً منه وعامل صيدلانياً آخر. يمكن إعطاء المكون (المكونات) الفعال والعوامل الفعالة صيدلانياً بشكل متزامن (أي في نفس الوقت) إما في نفس التركيبة الصيدلانية أو تركيبات صيدلانية مختلفة أو تتابعياً بأي ترتيب. ويتم اختيار كميات المكون (المكونات) الفعال والعامل (العوامل) الفعال صيدلانياً والتوقيتات النسبية للإعطاء لتحقيق الأثر العلاجي المجمع المرغوب فيه.

تضم أمثلة هذه العوامل العلاجية، لكن بشكل غير حصري، العوامل الفعالة في علاج الحالات المرتبطة بأنواع العدوى الفيروسية. من بين هذه العوامل مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوتيدي، مركبات فوسفونات النيوكليوسيدية غير الحلقية، على سبيل المثال (S)-1-3-هيدروكسي-2-فوسفونيل-ميثوكسي بروبيل) سيتوسين (HPMPC)، حمض [2]-6-أمينو-H9-بيورين-9-يل) إيثوكسي] ميثيل] فوسفينيلدين] بيس (أو كسي ميثيلين)-2،2-داي ميثيل بروبانويك (بيس-POM PMEA، أديفوقيرداي بيثوكسيل)، أديفوقير، حمض [R1]-2-6-أمينو-H9-بيورين-9-يل)-1-ميثيل إيثوكسي] ميثيل] فسفونيك (تينوفوقير)، تينوفوقير داي سو بروكسيل فيومارات، و بيس- (أيزو بروبو كسي كربونيلوكسي ميثيل) إستر (بيس-PMPA-POC) حمض (R)-[2]-6-أمينو-H9-بيورين-9-يل)-1-ميثيل إيثوكسي] ميثيل] فسفونيك؛ مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوسيدي، على سبيل المثال 3-آزيدو-3-ديوكسي ثايميدين (AZT، زيدوفودين)، 2، 3-داي ديوكسي سيتيدين (ddC، زالسيتابين)، 2، 3-داي ديوكسي أدينوسين، 2، 3-داي ديوكسي سيدين (ddl، داي دانوسين)، 2، 3-داي ديهيدورثايميدين (d4T، ستافودين)، (-)-cis-1-2-هيدروكسي ميثيل)-1،3-أو كساتيولان 5-يل)-سيتوسين (لاميفودين)، سيس-1-2-هيدروكسي ميثيل)-1،3-أو كساتيولان 5-يل)-5-فلوروسيتوسين (FTC، إيمتريسيتابين)، 15 (-)-سيس-4-2-أمينو-6-سيكلو-بروبيل (أمينو)-H9-بيورين-9-يل]-2-سيكلو بنتان-1-ميثانول (أباكافير)، فوزيفودين تيدوكسيل، ألوفودين، أمدوكسوقير، إيلقيوسيتابين، أبريسيتابين، وفيسيتنافير (OBP-601)؛ مثبطات إنزيم بروتياز، على سبيل المثال إندينافير، ريتونافير، نيلفينافير، أمبرينافير، ساكونافير، فوسامبرينافير، لوبينافير، أتانافير، تيرانافير، داريونافير، بريكانافير، بالينافير، لاسينافير، TMC-310911، DG-17، PPL-100، و SPI-256؛ 20 مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النيوكليوسيدي (NNRTIs)، على سبيل المثال نيفيرابين،

ديلافيديين، إيفافيريتز، GSK2248761 (IDX-12899)، ليرسيفيرين (UK-453,061)، ريليفيرين (TMC-278)، إيترافيرين، لوفيريد، إيمونوكال، أولتيراز، كاربرافيرين، وRDEA-806؛ مثبطات إنزيم إتيحراز، على سبيل المثال رالتيحرافير، إلتيتيحرافير، وJTK-656؛ CCR5 و/ أو العوامل المضادة لـ CXCR4، على سبيل المثال، مارافيروك، فيكريفيروك (Sch-D)، TBR-652 (TAK-779)، PRO-140، TAK-449، GSK706769، SCH-532706؛ مثبطات الاندماج، على سبيل المثال إينفيوفيرتيد (T-20)، T-1249، PRO-542، إيباليزيوماب (TNX-355)، BMS-378806 (BMS-806)، KD-247، BMS-488043، مثبطات 5-Helix، ومثبطات ربط HIV؛ ومثبطات النضج، على سبيل المثال، بيفيريمات (PA-344 و PA-457).

يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (I)



أثو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

كذلك يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من أباكافير، إيفافيريتز، أو لوبينافير. 15

ويتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير.

يتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، مركباً له الصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، وعاملاً علاجياً واحداً أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيثيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

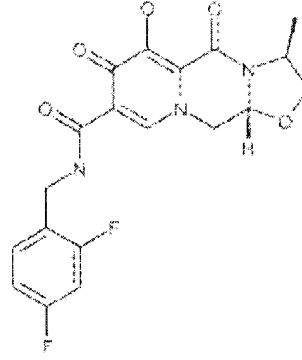
5 يتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، مركباً له الصيغة (I) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير.

ويتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج مركباً له الصيغة (I) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، وأباكافير.

10 ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: لاميفودين، أباكافير، إيفافيريتز، تينوفوفير، GSK2248761، ليرسيثيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

15 يتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير، مع مادة حاملة منه. ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (II)



(iii)

أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

5 كذلك يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير. ويتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير.

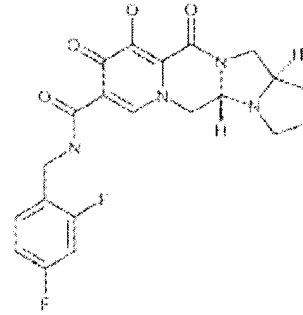
10 يتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

15 يتسم الاختراع الحالي طريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، مركباً له الصيغة (II) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير. ويتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج مركباً له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير.

ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

5 ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير، مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له. ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (II) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

10 ويتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (III)



(III)

أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

15 كذلك يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير.

كذلك يتسم الاختراع الحالي بتوليفة تشتمل على مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير.

يتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، مركباً له الصيغة (III) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، وعاملاً علاجياً واحداً أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير.

ويتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج، توليفة من مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير. ويتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء فرد معالج مركباً له الصيغة (III) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه، وأباكافير.

ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: لاميفيودين، أباكافير، تينوفوفير، إيفافيريتز، GSK2248761، ليرسيفيرين، لوبينافير، فوسامبرينافير، وأتازانافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من: أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير، مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له. ويتسم الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وأباكافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.

ويتسم الاختراع الحالي بتوليفات، طرق علاج، وتركيبات صيدلانية على النحو المبين أعلاه حيث يكون ملح مقبول صيدلانياً من مركب له الصيغة (I)، (II) أو (III) عبارة عن ملح صوديوم.

5 ويتسم الاختراع الحالي بتوليفات، طرق علاج، وتركيبات صيدلانية على النحو المبينة أعلاه حيث يكون عامل علاجي واحد أو أكثر عبارة عن ملح مقبول صيدلانياً من العوامل العلاجية المذكورة، على سبيل المثال، نصف كبريتات أباكافير، فوساميرينافير الكالسيوم، كبريتات أتانافير، كبريتات تينوفوفير داي سوبروكسيل، فيكريفيروك ماليات أو بيفيريمات داي ميجليومين.

10 ويتسم الاختراع الحالي بطرق للعلاج على النحو المبين أعلاه حيث يكون الفرد المعالج عبارة عن إنسان.

ويتسم الاختراع الحالي بتوليفات، طرق علاج وتركيبات صيدلانية على النحو المبين أعلاه حيث يتم إعطاء التوليفة تتابعياً.

ويتسم الاختراع الحالي بتوليفات، طرق علاج وتركيبات صيدلانية على النحو المبين أعلاه حيث يتم إعطاء التوليفة بشكل متزامن أو في الوقت نفسه.

15 يمكن تحضير مركبات لها الصيغة (I)، (II)، و(III) بالطرق التي يتم الكشف عنها في طلب براءة الاختراع الدولي رقم WO2006/116764، براءة الاختراع الأمريكية رقم U.S. 61/193,634 (WO2010/068253) أو 61/193,636 (WO2010/068262)، ويتم تضمينها كمرجع في الطلب الحالي.

ويمكن تحضير أباكافير بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءات الاختراع الأمريكية أرقام
\$5,808,147 ؛ \$5,919,941 ؛ \$5,840,990 ؛ \$5,641,889 ؛ \$6,294,540 ؛ \$5,089,500 ؛ \$5,034,394
\$6,392,085 ؛ \$6,448,403 ؛ \$5,917,041 ؛ \$6,087,501 ؛ \$5,917,042 ؛ \$6,555,687 ؛ \$6,552,193
\$6,870,053 ؛ \$6,294,540 ؛ \$6,340,587 أو \$6,646,125.

5 ويمكن تحضير لاميفيودين بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءات الاختراع الأمريكية أرقام
\$5,047,407 ؛ \$7,119,202 ؛ \$5,905,082 ؛ \$5,696,254 ؛ \$5,663,320 ؛ \$5,693,787 ؛ \$6,051,709 أو
\$6,329,522.

ويمكن تحضير تينوفوفير بواسطة براءات الاختراع الأمريكية أرقام \$5,935,946 ؛ \$5,922,695
\$5,977,089 ؛ \$6,043,230 ، \$6,069,249.

10 ويمكن تحضير إيفافيريتز بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءات الاختراع الأمريكية أرقام
\$5,519,021 ؛ \$5,663,169 ؛ \$5,811,423 ؛ \$6,555,133 ؛ \$6,639,071 أو \$6,939,964.

يمكن تحضير GSK2248761 بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءة الاختراع الأمريكية رقم
7,534,809، ويمكن تحضير ليرسيفيرين بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءة الاختراع
الأمريكية رقم 7,109,228، ويمكن تحضير لوبينافير بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءة
الاختراع الأمريكية رقم 5,914,332، ويمكن تحضير فوسامبرينافير بواسطة الطرق التي يتم
الكشف عنها في براءات الاختراع الأمريكية رقم 6,436,989 ؛ \$6,514,953 أو \$6,281,367.

15 ويمكن تحضير أتانافير بالطرق التي يتم الكشف عنها في براءات الاختراع الأمريكية أرقام
\$5,849,911 أو \$6,087,383.

ويمكن تحضير العوامل العلاجية من التوليفات وفقاً للطرق المنشورة أو بأية طريقة معروفة لمن يتمتعون بالمهارة في المجال.

5 في أحد جوانب الاختراع، يمكن صياغة مركب له الصيغة (I)، (II) أو (III) أو ملح مقبول صيدلانياً منه في صورة تركيبات مع عامل علاجي واحد أو أكثر. وقد تكون التركيبة عبارة عن تركيبة صيدلانية، حيث تشتمل على مركب له الصيغة (I)، (II)، أو (III)، عامل علاجي واحد أو أكثر، ومادة حاملة، مادة مضافة أو مادة ناقلة مقبولة صيدلانياً. وفي أحد النماذج، تشتمل التركيبة على كمية من توليفة واردة في الاختراع الحالي فعالة في علاج أو الوقاية من العدوى الفيروسية، على سبيل المثال عدوى HIV، في عينة حيوية أو لدى أحد المرضى. وفي نموذج آخر، تشتمل توليفات الاختراع وتركيباتها الصيدلانية، على كمية من توليفة واردة في الاختراع الحالي فعالة في تثبيط النسخ الفيروسي أو علاج أو الوقاية من عدوى أو مرض أو اضطراب فيروسي، على سبيل المثال عدوى HIV، ويمكن صياغة مادة حاملة، مادة مضافة أو مادة ناقلة مقبولة صيدلانياً للإعطاء لمريض، على سبيل المثال، للإعطاء بطريق الفم.

10 ويتسم الاختراع الحالي بتوليفات وفقاً للاختراع للاستخدام في العلاج الطبي، على سبيل المثال لعلاج أو الوقاية من عدوى فيروسية، على سبيل المثال عدوى HIV والحالات ذات الصلة. تعتبر المركبات وفقاً للاختراع مفيدة بشكل خاص لعلاج الإيدز والحالات السريرية ذات الصلة مثل المعقد المرتبط بالإيدز (ARC)، تضخم العقد اللمفية العام المضطرد (PGL)، ساركومة Kaposi، الفرورية قليلة الصفائح، الحالات العصبية المرتبطة بالإيدز مثل معقد الخرف المرتبط بالإيدز، التصلب المتعدد أو الشلل الجزئي الاستوائي، الحالات الموجبة بالنسبة للجسم المضاد لـ HIV والموجبة بالنسبة لـ HIV، بما في ذلك الحالات التي تكون لدى المرضى بلا أعراض. ووفقاً لجانب آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج أو الوقاية من أعراض أو تأثيرات عدوى فيروسية لدى مريض مصاب بالعدوى، على سبيل المثال، كائن ثديي بما في ذلك الإنسان،

حيث تشتمل على إعطاء المريض المذكور كمية فعالة صيدلانياً من توليفة وفقاً للاختراع. ووفقاً لأحد جواب الاختراع، تكون العدوى الفيروسية عبارة عن عدوى فيروسية قهقري، خصوصاً عدوى HIV.

كذلك يضم الاختراع الحالي استخدام توليفة وفقاً للاختراع في تصنيع دواء للإعطاء المتزامن (في نفس الوقت) أو التتابعي لفرد معالج لعلاج عدوى فيروسية، بشكل خاص وعدوى HIV. 5

كذلك يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج حالة سريرية لدى مريض، على سبيل المثال، كائن ثديي بما في ذلك الإنسان حيث تضم الحالة السريرية تلك التي تم بيانها فيما سبق من الطلب الحالي، وتشتمل على معالجة المريض المذكور بكمية فعالة صيدلانياً من مركب وفقاً للاختراع. كذلك يضم الاختراع الحالي طريقة لعلاج أو الوقاية من أي من الأمراض أو الحالات سالفة الذكر. 10

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي مع عامل معروف لتثبيط أو تقليل أيضاً المركبات، على سبيل المثال ريتونافير. وبالتالي، يتسم الاختراع الحالي بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض على النحو المبين فيما سبق من الطلب الحالي بإعطاء مركب من الاختراع الحالي في توليفة مع مثبط أيضاً. يمكن إعطاء هذه التوليفة بشكل متزامن أو تتابعياً.

بشكل عام تتراوح الجرعة المناسبة لكل من الحالات سالفة الذكر بين 0.01 و 250 مجم لكل كيلو جرام من وزن جسم المتلقي (على سبيل المثال إنسان) في اليوم، بين 0.1 و 100 مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم؛ بين 1 و 30 مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم؛ بين 0.5 و 20 مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم. وما لم يتم تحديد خلاف ذلك، يتم حساب كافة أوزان المكونات الفعالة كمركب أبوي له الصيغة (I)، (II)، أو (III) وعوامل علاجية أخرى. بالنسبة لأملاحه، تتم زيادة الأوزان تناسبياً. ويمكن تقديم الجرعة 20

المرغوب فيها كجرعة، اثنتين، ثلاث، أربع، خمس، ست جرعات فرعية أو أكثر بفواصل ملائمة على مدار اليوم. في بعض الحالات يمكن إعطاء الجرعة المرغوب فيها في أيام بديلة. ويمكن إعطاء هذه الجرعات الفرعية في صور جرعات وحدات، على سبيل المثال، محتوية على 1 إلى 2000 مجم؛ 5 إلى 500 مجم؛ 10 إلى 400 مجم، 20 إلى 300 مجم من كل مكون فعال لكل صورة جرعة وحدة.

5

يمكن إعطاء التوليفات لتحقيق تركيزات بلازما قمية من كل مكون فعال.

وبينما يمكن إعطاء المكون الفعال وحده، يفضل تقديمه كتركيبة صيدلانية. تشتمل تركيبات الاختراع الحالي على مكون فعال، على النحو المبين أعلاه، مع واحد أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة له وواحدة أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية. ويمكن أن تكون كل مادة حاملة مقبولة بمعنى أنها تكون متوافقة مع المكونات الأخرى للتركيبة ولا تكون مؤذية للمريض.

10

تضم التركيبات الصيدلانية تلك المناسبة للإعطاء الفموي، المستقيمي، الأنفي، الموضعي (بما في ذلك عبر الأدمة، عن طريق الشدق وتحت اللسان)، بطريق المهبل أو بغير طريق الفم (بما في ذلك تحت اللسان، في العضلات، في الوريد، في الأدمة، وفي الجسم الزجاجي). ويمكن بشكل ملائم تقديم التركيبات في صورة وحدة جرعة ويمكن تحضيرها بأي من الطرق المعروفة جيداً في مجال الصيدلة. تمثل هذه الطرق سمة أخرى للاختراع الحالي وتضم خطوة الربط بين المكونات الفعالة والمادة الحاملة، والتي تكون واحداً أو أكثر من المكونات الثانوية. بشكل عام، يتم تحضير التركيبات بالدمج المنتظم والوثيق بين المكونات الفعالة والمواد الحاملة السائلة أو المواد الحاملة الصلبة المقسمة بدقة أو كليهما، ثم تشكيل المنتج إن كان ذلك ضرورياً.

15

كذلك يضم الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية على النحو المبين فيما سبق من الطلب الحالي حيث يتم تقديم مركب وارد في الاختراع الحالي أو مشتق مقبول صيدلانياً منه وعامل علاجي آخر بشكل منفصل كمجموعة أجزاء.

5 يمكن تقديم التركيبات المناسبة للإعطاء عبر الأدمة كلطخات منفصلة مهيأة للبقاء في تلامس وثيق مع بشرة المتلقي لفترة زمنية طويلة. تحتوي هذه اللطخات بشكل مناسب على المركب الفعال (1) في محلول مائي منظم اختياريًا أو (2) مذاب و/ أو مشتت في مادة لاصقة أو (3) مشتتًا في بوليمر. يبلغ تركيز مناسب للمركب الفعال حوالي 1% إلى 25%، يفضل حوالي 3% إلى 15%. كإمكانية محددة، يمكن توصيل المركب الفعال من اللطخة بواسطة النقل الكهربائي أو هجرة الأيونات على النحو المبين بشكل عام في (6) Pharmaceutical Research 3(1986) 318.

15 ويمكن تقديم التركيبات الصيدلانية الواردة في الاختراع الحالي المناسبة للإعطاء بطريق الفم كوحيدات منفصلة مثل الكبسولات، الأقراص المكبسلة، البرشام أو الأقراص التي تحتوي كل منها على كمية محددة سلفاً من المكونات الفعالة؛ كمسحوق أو حبيبات؛ كمحلول أو معلق في سائل مائي أو غير مائي؛ أو كمعلق سائل في صورة زيت في ماء أو معلق سائل في صورة ماء في زيت. ويمكن أيضاً تقديم المكون الفعال كجرعة كبيرة، مجبول أو معجون.

20 ويمكن تحضير قرص بالضغط أو القولية، اختياريًا بواسطة واحد أو أكثر من المكونات الثانوية. ويمكن تحضير الأقراص المضغوطة بضغط المكونات الفعالة في آلة مناسبة في صورة حرة التدفق مثل المسحوق أو الحبيبات، وخلطها اختياريًا مع مادة رابطة (على سبيل المثال بوفيدون، جيلاتين، هيدروكسي بروبييل ميثيل سليولوز)، مادة مزلفة، مادة مخففة حاملة، مادة حافظة، مادة مفككة (على سبيل المثال الصوديوم جلایكولات النشا، بوفيدون مرتابط تشابكيًا،

كربوكسي ميثيل سليولوز الصوديوم المرتبط تشابكياً) أو عامل نشط عند السطح أو عامل نشئت. ويمكن تحضير الأقراص المقولبة بقولبة خليط من المركب المسحوق مرطّباً بمادة مخففة سائلة حاملة في آلة مناسبة. ويمكن اختيارياً تغليف الأقراص أو تحزيرها ويمكن صياغتها لتوفير إطلاق بطيء أو مقنن للمكونات الفعالة به باستخدام، على سبيل المثال، هيدروكسي برويل ميثيل سليولوز بنسب مختلفة لتوفير خصائص الإطلاق المرغوب فيها. ويمكن اختيارياً تزويد الأقراص بغلاف معوي، لتوفير الإطلاق في أجزاء من الأحشاء غير المعدة.

تضم التركيبات الصيدلانية المناسبة للإعطاء الموضعي في الفم الأقراص معينة الشكل التي تشمل على المكونات الفعالة في قاعدة مزودة بمكسب طعم، عادة السكروز والسنتط أو كثيراء؛ أقراص طيبة تشمل على المكون الفعال في أساس حامل مثل الجيلاتين والجليسرين، أو سكروز والسنتط؛ وغسول الفم المشتمل على المكون الفعال في مادة حاملة سائلة مناسبة.

ويمكن تقديم التركيبات الصيدلانية المناسبة للإعطاء المهلي كفرازج، سدادات، كريم، جل، معاجين، رغوات أو رشاش. ويمكن أن تحتوي التركيبات الصيدلانية بالإضافة إلى المكون الفعال على المواد الحاملة المعروفة في المجال باعتبارها ملائمة.

ويمكن تقديم التركيبات الصيدلانية للإعطاء المستقيمي كتحميلة مع مادة حاملة مناسبة تشمل، على سبيل المثال، على زبدة كاكاو أو ساليسييلات أو مواد أخرى يتم استخدامها بشكل شائع في المجال. ويمكن تشكيل التحاميل بالشكل الملائم من خلال مزج التوليفة الفعالة مع المادة (المواد) الحاملة الرخوة أو المنصهرة متبوعة بالتبريد المفاجئ والتشكيل في قوالب.

وتضم التركيبات الصيدلانية المناسبة للإعطاء بغير طريق الفم محاليل الحقن المعقمة متساوية التوتر المائية وغير المائية والتي يمكن أن تحتوي على مضادات تأكسد، محاليل منظّمة، مثبتات للبكتيريا وذوابات تجعل التركيبة الصيدلانية متساوية التوتر مع دم المتلقي المقصود؛ ومعلقات

معقمة مائية وغير مائية يمكن أن تضم عوامل تعليق وعوامل مكسبة للقوام؛ وجسيمات شحمية أو غير ذلك من الأنظمة الجسيمية الدقيق المصممة لتوجيه المركب إلى مكونات الدم أو واحد أو أكثر من الأعضاء. ويمكن تقديم التركيبات الصيدلانية في أوعية محكمة الغلق بما جرعة وحدة أو جرعات متعددة، على سبيل المثال، أمبولات وقوارير، ويمكن تخزينها في حالة مجففة بالتجميد بشكل لا يتطلب سوى إضافة المادة الحاملة السائلة المعقمة، على سبيل المثال 5 ماء الحقن، قبل الاستخدام مباشرة. ويمكن تحضير محاليل ومعلقات حقن مرتجلة من مساحيق، حبيبات وأقراص معقمة من النوع المبين فيما سبق.

تضم تركيبات جرعة الوحدة الصيدلانية تلك المحتوية على جرعة يومية أو جرعة فرعية يومية من المكونات الفعالة، على النحو المبين فيما سبق من الطلب الحالي، أو جزء ملائم منه.

10 ويمكن تقديم التركيبات الصيدلانية الواردة في الاختراع الحالي كعبوات مرضى محتوية على واحد أو أكثر من الدورات العلاجية في عبوة واحدة، على سبيل المثال، عبوة نفايات. وينبغي إدراك أن إعطاء التوليفة الواردة في الاختراع بواسطة عبوة مريض واحدة، أو عبوات مرضى من كل تركيبة، يمثل سمة إضافية للاختراع.

وينبغي إدراك أنه بالإضافة إلى المكونات المبينة بشكل خاص أعلاه يمكن أن تضم التركيبات الصيدلانية الواردة في الاختراع الحالي عوامل أخرى تقليدية في المجال تتعلق بنوعية التركيبة 15 الصيدلانية المعنية، على سبيل المثال، يمكن أن تضم التركيبات المناسبة للإعطاء بطريق الفم عوامل أخرى مثل مواد التحلية، مكسبات القوام والعوامل المكسبة للطعم.

الأمثلة

مثال 1: النشاط الحيوي

الاختبارات

الطريقة

تم قياس نشاط HIV المضاد للفيروسات بإجراء تحليل لوني أساسه تترازوليوم في سلالة الخلايا MT-4 المخولة بفيروس الابيضاض بخلايا T البشرية (HTLV-1). تم تخفيف أجزاء من مركب الاختبار رأسياً عبر طبق اختبار رئيسي عميق الأعين، في الوسط (RPMI1640، 10% حجم/حجم من مصلى أجنة البقر (FBS)، و 10 ميكرو جم / مل جنتاميسين)، بتركيزات أعلى بمقدار حوالي 40 ضعفاً من تركيز الاختبار النهائي. تم إجراء تخفيفات متسلسلة بنسب 1:2 أو 1:3.16. تم تخفيف مشبطات HIV أفقياً عبر أطباق الاختبار الرئيسية، كذلك بتركيزات أعلى بمقدار حوالي 40 ضعفاً من تركيز الاختبار النهائي. تم دمج أجزاء صغيرة من المركبات المخففة رأسياً والمخففة أفقياً في الأطباق التابعة باستخدام نظام ممصات آلي مكون من 96 عيناً (RapidPlate-96, Zymark Corp.). وتم ترتيب تخفيفات نقاط تحقق بحيث تم اختبار كل تركيز لمركب الاختبار في وجود وعدم وجود كل تركيز من مشبطات HIV. تم إجراء اختبارات النشاط المضاد لـ HIV في اختبارات ثلاثية، أو أكثر، لكل توليفة.

تم جمع خلايا MT-4 المتزايدة رأسياً وتم طردها مركزياً عند 1.000 لفة في الدقيقة لمدة 10 دقائق في وحدة طرد مركزي Jouan (Model CR 4 12). تمت إعادة تعليق حبيبات الخلايا في وسط جديد (RPMI 1640، 20% حجم/حجم FBS، 20% حجم/حجم IL-2، و 10 ميكرو جم/مل جنتاميسين) إلى كثافة تبلغ 1.25×10^6 خلية/مل. تمت إصابة أجزاء الخلايا بالعدوى بإضافة HIV-1 (السلالة NIB) مخففاً لإعطاء تعدد فيروسي للعدوى (MOI) يبلغ 73 وحدة فيض جسيمي لكل 1×10^4 خلية. تم تخفيف جزء خلايا مماثل بالوسط لتوفير عينة مقارنة مصابة بالعدوى بشكل محاكى. وأتيح لعدوى الخلايا الاستمرار لمدة ساعة

واحدة عند 37°م في حضانة مزرعة خلايا مع 5% جو CO₂ مزود بالرطوبة. بعد الاحتضان لمدة ساعة واحدة تمت إضافة معلق الفيروس/ الخلايا إلى كل عين من الأطباق المحتوية على مركبات سابقة التخفيف. بعد ذلك تم وضع الأطباق في حضانة مزرعة أنسجة مع 5% CO₂ مزود بالرطوبة لمدة 5 أيام. في نهاية فترة الاحتضان، تمت إضافة 40 ميكرو لتر من عامل التفاعل CellTiter 96 MTS (Promega no. G3581) إلى كل عين من طبق الاحتضان. تم احتضان الأطباق عند 37°م لمدة 2 إلى 3 ساعات للسماح بتطوير الألوان. تم قياس O.D عند 492 نانو مولار باستخدام قارئ امتصاص للأطباق الدقيقة (Tecan no. 20-300).

الفيروس المستخدم

HIV-1 من السلالة NIB، السلالة المعملية من النوع غير المعالج، معايير الفيروس = E4 TCID₅₀ /مل. 10

تحليل البيانات

على الرغم أن بعض صيغ الاختبارات يمكن أن تفتقر نظرياً للنشاط المضاد نظراً للسمية الخلوية للتوليفة، ينبغي ألا تفتقر الطريقة المبينة هنا للتأثير المضاد. القراءة في اختبار خلايا MT-4 تستخدم MTS، وهو عبارة عن عامل تقيع أساسه التترازوليوم حيث يتم استخدام التغيرات في الكثافة الضوئية (O.D.) لتقدير إجمالي عدد الخلايا الباقية بعد العلاج. يمكن أن تقل أعداد خلايا MT-4 النهائية نظراً لتأثيرين. أولاً، يمكن أن تتحقق السمية الخلوية المستحثة بواسطة HIV حين يقتل HIV أكثر من 75% من خلايا MT-4 أثناء الأيام الخمسة التالية على العدوى. ثانياً، يمكن أن تتحقق السمية الخلوية المستحثة بالمركب، حيث يقتل المركب بشكل مباشر خلايا MT-4 أو يمنع نمو الخلايا (التثبيت) على مدى 5 أيام في الخلايا المصابة أو غير المصابة بالعدوى. في كل من هذين الموقعين يكون O.D. منخفضاً مقارنة بالخلايا المصابة 15 20

بالعدوى المحمية بواسطة المركبات المضادة لـ HIV-1 أو بالنسبة لخلايا المقارنة غير المعالجة وغير المصابة بالعدوى. ولأن تأثيري سمية الخلايا والنشاط المضاد لـ HIV يمكن أن يؤديا إلى O.D. أقل ينبغي ألا يغيب عنا التأثير المضاد نظراً للسمية الخلوية للتوليفة، لكن يمكن التقليل من شأن التوليفات التآزرية.

5 في توليفة الاختبار تم تقييم السمية الخلوية بمقارنة العين المحتوية على خلايا MT-4 غير المصابة بالعدوى من أطباق الاختبار التي احتوت على أعلى تركيز من مركب الاختبار أو مركب المقارنة، حيث تكون العين المحتوية على خلايا MT-4 مصابة بالعدوى باستخدام HIV-1 في ظل تركيزات أعلى توليفة المناظرة. لكل من هذه القيم هناك عين واحدة لكل طبق اختبار ومن ثم 3 عين على الأقل لكل اختبار توليفة. وعلى الرغم من أنها لا تشمل على تحليل السمية الخلوية الشكلية للتوليفات، توفر نسبة المركب في التوليفات إلى المركب وحده مقياساً للسمية الخلوية لتوليفات المركب في التركيزات المختبرة.

10 تم تحليل تفاعل كل زوج من توليفات المركب بواسطة الطرق المبينة بواسطة Selleseth, D.W. (2003) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1468-71. يتم تعريف التآزر والتضاد كإحرفين عن قابلية الإضافة فيما يتعلق بالجرعة، وهو ما ينتج عن تفاعل عقارين كما لو كانا نفس العقار. وتشير قيم متوسط الانحراف عن قابلية الإضافة بشكل يتراوح بين -0.1 و-0.2 إلى ضعف التآزر وتشير القيم القريبة من -0.5 إلى تآزر قوي في التفاعل. وبالعكس، تشير القيم الموجبة من 0.1 إلى 0.2 إلى وجود تضاد ضعيف بين أنواع العلاج.

النتائج

وجد أن المركب الذي له الصيغة (I) قابل للإضافة مع رالتيجرافير، أديفوقير، ومارافيروك ولا يتأثر بوجود ريبافيرين. ووجد أن المركب الذي له الصيغة (I) تآزري مع ستافيدونين، أباكافير، إيفاقيريتز، نيفيراين، لوبينافير، أمبرينافير، إينفيوفيرتيد.

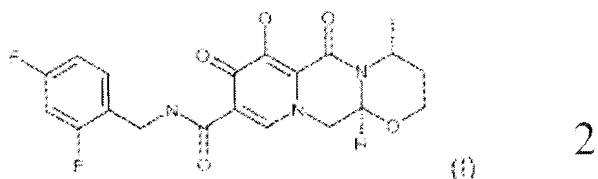
5

10

15

عناصر الحماية

1- توليفة تشتمل على مركب له الصيغة (I) 1



3 أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة
4 المكونة من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير.

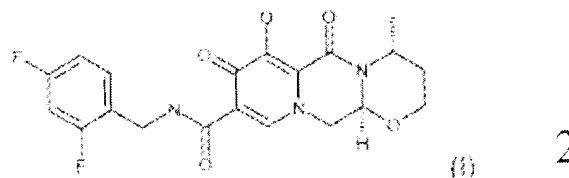
2- توليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 حيث يكون العامل العلاجي عبارة عن أباكافير. 1

3- توليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2 حيث يكون الملح المقبول صيدلانياً من مركب 1

2 له الصيغة (I) عبارة عن ملح صوديوم. 2

4- توليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم 2، حيث تحتوي بشكل إضافي على لاميفودين. 1

5- طريقة علاج عدوى HIV تشتمل على إعطاء إنسان، مركباً له الصيغة (I) 1



3 أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع عامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة 3

4 المكونة من أباكافير، إيفافيريتز، ولوبينافير.

6- طريقة وفقاً لعنصر الحماية رقم 5، حيث يكون العامل العلاجي عبارة عن أباكافير. 1

7- طريقة وفقاً لعنصر الحماية رقم 5 أو 6، حيث يكون الملح المقبول صيدلانياً من مركب 1

2 له الصيغة (I) عبارة عن ملح صوديوم. 2

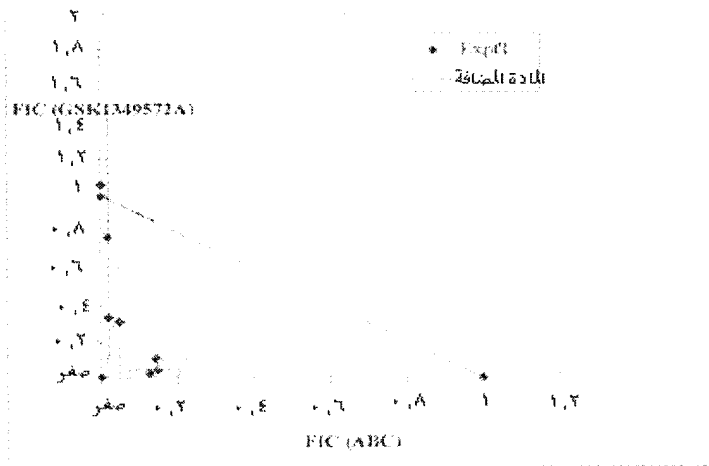
8- طريقة وفقاً لعنصر الحماية رقم 6، حيث تحتوي بشكل إضافي على لاميفودين. 1

- 9- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2
1
وعامل علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من أباكافير، إيفاقيريتز،
2
ولوينافير مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً له.
3
- 10- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 9، حيث يكون العامل العلاجي عبارة عن
1
أباكافير.
2
- 11- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 7 أو 8، حيث يكون الملح المقبول
1
صيدلانياً من مركب له الصيغة (I) عبارة عن ملح الصوديوم.
2
- 12- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 10، حيث تحتوي بشكل إضافي على
1
لاميفيودين.
2
- 13- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام 1 - 4، حيث يتم إعطاء التوليفة بشكل
1
متزامن.
2
- 14- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام 1 - 4 حيث يتم إعطاء التوليفة تتابعياً.
1
- 15- طريقة علاج وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام 5 - 8، حيث يتم إعطاء المركب
1
الذي له الصيغة (I) والعامل (العوامل) العلاجي بشكل متزامن.
2
- 16- طريقة علاج وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام 5 - 8، حيث يتم إعطاء المركب
1
الذي له الصيغة (I) والعامل (العوامل) العلاجي تتابعياً.
2
- 17- عبوة مريض تشتمل على مركب له الصيغة (I) وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 وعامل
1
علاجي واحد أو أكثر يتم اختياره من المجموعة المكونة من أباكافير، إيفاقيريتز، ولوينافير.
2

شكل ١ : تثبيط HIV-1_{sup} بواسطة مركب له الصيغة (I) ،

GSK1349572A في توليفة مع أباكافير (ABC) .

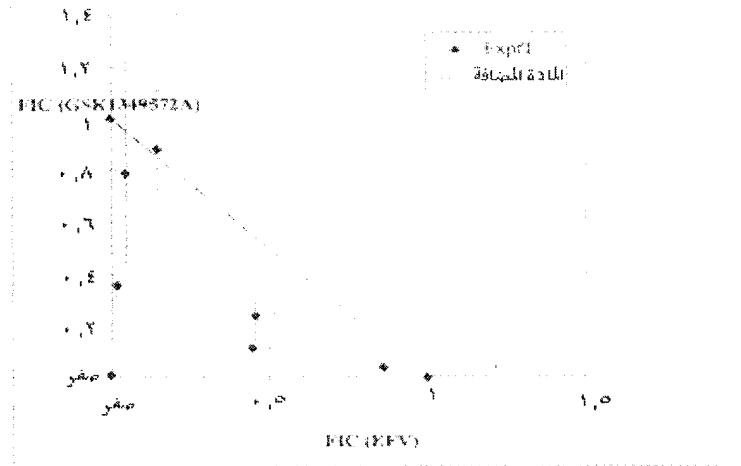
مخطط متماثل توليفي لـ ABC مقابل GSK1349572A



شكل ٢ : تثبيط HIV-1_{sup} بواسطة مركب له الصيغة (I) ،

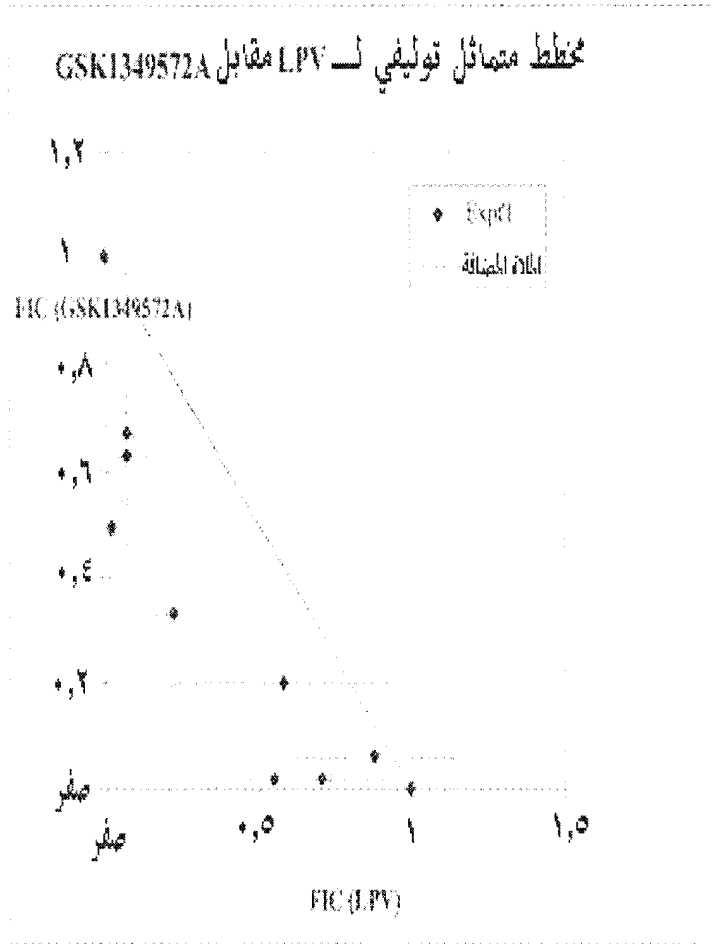
GSK1349572A في توليفة مع إيفافيرينز (EFV) .

مخطط متماثل توليفي لـ EFV مقابل GSK1349572A



أصل		اسم الطالب
1	رقم اللوحة	عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
	سمر اللباد	توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٣ : تثبيط HIV-1 بواسطة مركب له الصيغة (I)، GSK1349572A، في توليفة مع لوبينافير (LPV)



أصل		
		اسم الطالب
2	رقم اللوحة	عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب
		سمر اللباد

7