



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

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

(11)



1-0029493

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/4045

(13) B

(21) 1-2015-02082

(22) 14/11/2013

(86) PCT/US2013/070012 14/11/2013

(87) WO2014/078486 22/05/2014

(30) 61/726,893 15/11/2012 US; 61/769,408 26/02/2013 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/12/2015 333A

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

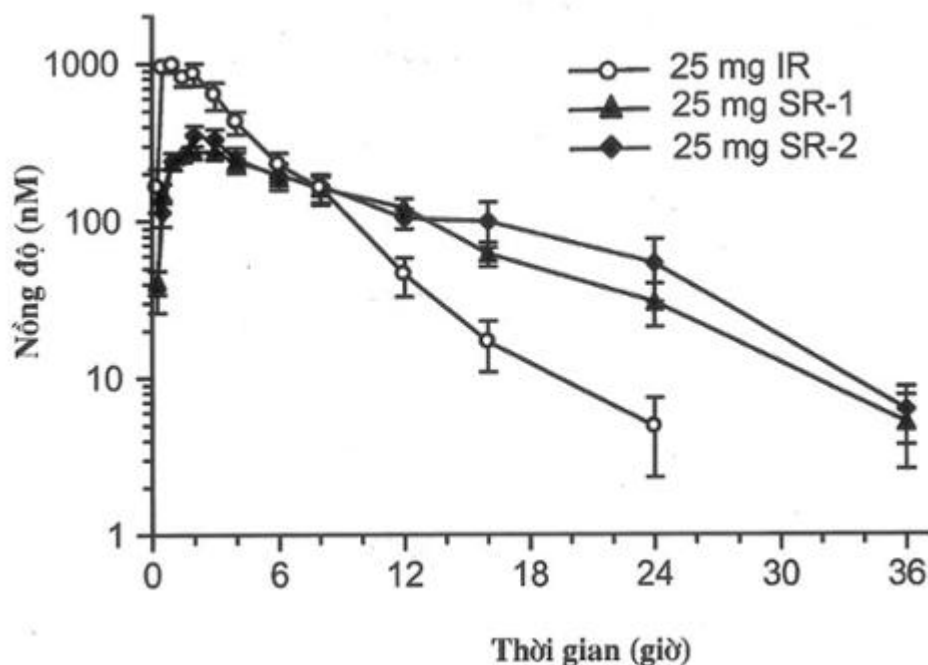
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America.

(72) NI, Yong (US); PARIKH, Bhavnish (US); YELESWARAM, Krishnaswamy (US);
ERICKSON-VIITANEN, Susan (US); WILLIAMS, William V. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU GIẢI PHÓNG CHẬM CHỨA RUXOLITINIB

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều giải phóng chậm chứa ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, mà có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến Janus kinaza như các rối loạn tăng sinh tủy.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều giải phóng chậm chứa ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, mà có thể hữu dụng để điều trị các bệnh liên quan đến Janus kinaza như rối loạn tăng sinh tủy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ruxolitinib ((3R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl]propannitril) là chất ức chế Janus kinaza (JAK) đầu tiên được Cục Quản lý Dược và Thực phẩm Mỹ (Food and Drug Administration) cấp phép sử dụng và là thuốc duy nhất hiện được cấp phép để điều trị bệnh xơ hóa tủy xương. Mascarenhas, J. et al. Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3008-14. Epub 2012 Apr 2. Trong lâm sàng, hợp chất này đã được chứng minh là có hiệu quả làm giảm thể tích của lá lách và nâng cao điểm ghi tổng triệu chứng ở các bệnh nhân mắc xơ hóa tủy xương. Ví dụ, xem tài liệu: Verstovsek, S., et al. “A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis”, N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1;366(9):799-807, được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, mà thông báo kết quả của thử nghiệm lâm sàng pha 3 (Thử nghiệm COMFORT-I) của ruxolitinib đối với bệnh xơ hóa tủy xương. Xem cả tài liệu: Harrison, C. et al., “JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis”, N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1;366(9):787-98 thông báo kết quả thử nghiệm lâm sàng pha 3 của thử nghiệm COMFORT-II, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Cho đến nay, tất cả các dữ liệu lâm sàng ở người đã được công bố đối với ruxolitinib đều liên quan đến việc định liều được phẩm giải phóng nhanh. Tuy nhiên, ruxolitinib là phân tử BCS nhóm I với tốc độ hấp thụ nhanh qua đường miệng và thời gian bán tồn ngắn khoảng 3 giờ. Xem tài liệu: Shi et al., J. Clin. Pharmacol. 2012 Jun;52(6):809 - 18. Epub 2011 May 20. Các tính chất này gây ra tỷ lệ cao giữa nồng độ trong huyết tương pic/nồng độ trong huyết tương thấp ở đối tượng là người dẫn đến

việc cần nhiều liều hằng ngày để đạt được kết quả điều trị tối ưu, và có thể góp phần gây ra vấn đề trong việc tuân thủ của bệnh nhân và tác dụng phụ không mong muốn.

Việc điều trị bằng ruxolitinib thường kèm theo các tác dụng phụ là chứng giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu thấp) và bệnh thiếu máu (hemoglobin thấp). Chứng giảm tiểu cầu phụ thuộc vào liều lượng và được xem là tác dụng độc hạn chế liều lượng.

Do đó, cần có được phẩm chứa ruxolitinib mới và tốt hơn mà không chỉ làm giảm bớt tác dụng phụ bất lợi ở bệnh nhân, mà còn đạt hiệu quả điều trị bệnh, cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng thuốc như bằng cách làm giảm số lượng liều dùng cần thiết để đạt được tác dụng điều trị bệnh. Các chế phẩm giải phóng chậm theo sáng chế giúp đạt được nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là để giải quyết các vấn đề nêu trên.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều giải phóng chậm chứa ít nhất một thành phần hoạt tính là ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, trong đó ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, có mặt trong được phẩm ở dạng liều với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 60mg tính theo bazơ tự do.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng liều giải phóng chậm để sử dụng trong việc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính JAK ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, trong đó được phẩm dạng liều giải phóng chậm ở theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện sự so sánh các nồng độ ruxolitinib trong huyết tương sau khi dùng một liều 25mg được phẩm giải phóng nhanh hoặc 25mg được phẩm giải phóng chậm cho đối tượng là người khỏe mạnh nhin đối.

Fig.2 là đồ thị thể hiện sự so sánh thể tích lá lách của các cá thể đáp ứng trong thử nghiệm được phẩm giải phóng nhanh và thử nghiệm được phẩm giải phóng chậm COMFORT-I.

Fig.3 là đồ thị thể hiện sự so sánh tổng điểm triệu chứng trong thử nghiệm được phẩm giải phóng nhanh và thử nghiệm được phẩm giải phóng chậm COMFORT-I.

Fig.4 là đồ thị thể hiện sự so sánh các nồng độ ruxolitinib trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở các bệnh nhân MF đã được cho dùng liều 25mg được phẩm giải phóng nhanh hoặc 25mg chế phẩm giải phóng chậm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng chứa ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, làm thành phần hoạt tính. Dược phẩm dạng liều có thể chứa ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 60mg, khoảng từ 10mg đến 40mg, khoảng từ 20mg đến 40mg, hoặc khoảng từ 20mg đến 30mg tính theo bazơ tự do. Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều chứa khoảng 10mg, khoảng 12,5mg, khoảng 20mg, khoảng 25mg, khoảng 30mg, khoảng 37,5mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, hoặc khoảng 60mg tính theo bazơ tự do. Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều chứa khoảng 25mg ruxolitinib tính theo bazơ tự do. Thuật ngữ “tính theo bazơ tự do” biểu thị rằng lượng ruxolitinib hoặc muối của nó trong dược phẩm dạng liều này được đo trên cơ sở phân tử lượng của chỉ riêng ruxolitinib bazơ tự do, thậm chí cả khi thành phần hoạt tính thực là muối của ruxolitinib có phân tử lượng khác so với bazơ tự do. Ví dụ, hệ số chuyển đổi đối với muối phosphat của ruxolitinib thành bazơ tự do bằng 0,7575.

Cấu trúc, quy trình điều chế, và xác định tính chất của ruxolitinib, và muối được dụng của nó, bộc lộ trong, ví dụ, patent Mỹ số 7,598,257 và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0312259, từng tài liệu trong số này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là muối được dụng của ruxolitinib, như muối của axit maleic, muối của axit sulfuric, hoặc muối của axit phosphoric. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là ruxolitinib phosphat (tức là muối của axit phosphoric của ruxolitinib).

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó. Thuật ngữ “giải phóng chậm” được dùng trong bản mô tả này như thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này và chỉ chế phẩm được thiết kế để giải phóng từ từ thành phần hoạt tính vào bệnh nhân sau khi dùng qua đường miệng và để duy trì nồng độ thành phần hoạt tính trong huyết tương về cơ bản là ổn định và có tác dụng điều trị bệnh trong thời gian tương đối dài, như trong khoảng thời gian từ 8 giờ đến 24 giờ hoặc dài hơn.

Các dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm dạng tạo nền giải phóng chậm. Ví dụ, các dạng tạo nền giải phóng chậm bao gồm ete của xenluloza như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC, hypromelozơ) mà là polyme có độ nhớt cao. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế có thể chứa (các) hydroxypropyl metylxenluloza với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10% đến 30%, khoảng từ 15% đến 25%, hoặc khoảng từ 18% đến 24% trọng lượng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hydroxypropyl metylxenluloza với lượng bằng khoảng 20% trọng lượng. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hydroxypropyl metyl xenluloza với lượng bằng khoảng 22% trọng lượng. Ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza bao gồm Methocel K15M, Methocel K4M, và Methocel K100LV.

Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính là chất độn, chất gây trượt, chất gây rã, chất liên kết, hoặc chất làm trơn. Các chất độn có thể có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 85% trọng lượng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, khoảng từ 55% đến 75%, hoặc khoảng từ 60% đến 70% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các chất độn bao gồm lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột 1500, và lactoza khan, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất độn chứa xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hoặc cả hai.

Chất làm trơn có thể có mặt trong các dược phẩm dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi

của sáng chế về các chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic (stearin), dầu đã được hydro hóa, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, và glyxeryl behenat. Theo một số phương án, các dược phẩm chứa magie stearat, axit stearic, hoặc cả hai.

Chất gây trượt có thể có mặt trong các dược phẩm dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất gây trượt bao gồm bột talc, silic đioxit dạng keo, và tinh bột ngô. Theo một số phương án, chất gây trượt là silic đioxit dạng keo.

Chất gây rã có thể có mặt trong các dược phẩm dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất gây rã bao gồm croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột, xenluloza, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp. Croscarmelloza natri là chất gây rã được ưu tiên.

Các tác nhân màng bao có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế minh họa các tác nhân màng bao bao gồm lớp bao gốc hypromeloza hoặc rượu polyvinyllic với titan đioxit, bột talc và tùy ý các chất màu có trong một vài hệ lớp bao hoàn chỉnh có bán trên thị trường.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib phosphat với lượng bằng khoảng 12,2%, hydroxypropyl metylxenluloza với lượng bằng khoảng 20%, chất độn với lượng bằng khoảng 64,3%, chất làm trơn với lượng bằng khoảng 2,5%, và chất gây trượt với lượng bằng khoảng 1%, tất cả đều tính theo trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib phosphat với lượng bằng khoảng 12,2%, hydroxypropyl metylxenluloza với lượng bằng khoảng 22%, chất độn với lượng bằng khoảng 62,3%, chất làm trơn với lượng bằng khoảng 2,5%, và chất gây trượt với lượng bằng khoảng 1%, tất cả đều tính theo trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm được phẩm giải phóng chậm như nêu dưới đây.

Thành phần	Phần trăm (% trọng lượng)
Ruxolitinib phosphat	12,2
Xenluloza vi tinh thể, NF	22,0
Hypromeloza, USP (Methocel K15M)	4,0
Hypromeloza, USP (Methocel K4M)	16,0
Lactosa monohydrat, NF	42,3
Silic đioxit dạng keo, NF	1,0
Magie stearat, NF	0,5
Axit stearic, NF	2,0

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm được phẩm giải phóng chậm như nêu dưới đây.

Thành phần	Phần trăm (% trọng lượng)
Ruxolitinib phosphat	12,2
Xenluloza vi tinh thể, NF	42,3
Hypromeloza, USP (Methocel K100LV)	10,0
Hypromeloza, USP (Methocel K4M)	12,0
Lactosa monohydrat, NF	20,0
Silic đioxit dạng keo, NF	1,0
Magie stearat, NF	0,5
Axit stearic, NF	2,0

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm được phẩm giải phóng chậm như nêu dưới đây.

Thành phần	Phần trăm
------------	-----------

	(% trọng lượng)
Ruxolitinib phosphat	12,2
Xenluloza vi tinh thể, NF	22,0 đến 42,3
Hypromeloza, USP (Methocel K100LV)	0 đến 10,0
Hypromeloza, USP (Methocel K15M)	0 đến 4,0
Hypromeloza, USP (Methocel K4M)	12,0 đến 16,0
Lactoza monohydrat, NF	20,0 đến 42,3
Silic đioxit dạng keo, NF	1,0
Magie stearat, NF	0,5
Axit stearic, NF	2,0

Thuật ngữ “dạng liều” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý của dược phẩm giải phóng chậm theo sáng chế để dùng cho bệnh nhân. Ví dụ, các dạng liều bao gồm viên nén, viên nhộng, viên nang, và các dạng liều tương tự, chứa dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này. Các dạng liều còn có thể bao gồm các loại lớp bao, các chất tạo màu, hoặc các chất màu được dùng.

Các dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm dược phẩm giải phóng chậm mà khiến giải phóng ruxolitinib tương đối chậm sau khi được dùng, đặc trưng bởi các thông số dược động học cụ thể khác các thông số dược động học của dược phẩm giải phóng nhanh. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế có thể giảm thiểu tối đa các tác động bất lợi tiềm ẩn về nồng độ thuốc trong huyết tương liên quan đến các dược phẩm giải phóng nhanh, và có thể giúp duy trì nồng độ thuốc trong huyết tương liên tục, ổn định và có tác dụng điều trị bệnh. Các dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng nếu cần để đạt được hiệu quả điều trị bệnh đối với bệnh đang được điều trị, ví dụ, mỗi ngày một lần.

Theo một số phương án, các dược phẩm dạng liều theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân nhịn đói. Thuật ngữ “nhịn đói” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là, liên quan đến bệnh nhân hoặc đối tượng, bệnh nhân hoặc đối tượng chưa ăn vào bất kỳ

thực phẩm hoặc đồ uống nào (trừ nước) trong thời gian ít nhất 3 giờ trước khi dùng liều này. Theo một số phương án, các bệnh nhân nhịn đói trong thời gian ít nhất 10 giờ trước khi dùng liều.

Theo các phương án khác nữa, các dược phẩm dạng liều theo sáng chế được dùng cho các bệnh nhân không nhịn đói hoặc các đối tượng không nhịn đói. Độ sinh khả dụng của ruxolitinib là cao (ví dụ, nằm trong khoảng từ 70% đến 80%) và không quan sát thấy tác dụng thức ăn nào ở các dược phẩm dạng liều giải phóng nhanh. Do đó, tin rằng các dược động học của ruxolitinib được dùng dưới dạng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm sẽ không khác nhau đáng kể ở các bệnh nhân nhịn đói và các bệnh nhân không nhịn đói.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) bằng khoảng 700nM hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) bằng khoảng 600nM hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) bằng khoảng 500nM hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) bằng khoảng 400nM hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) nằm trong khoảng từ 200nM đến 700nM.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) nằm trong khoảng từ 200nM đến 600nM.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) nằm trong khoảng từ 300nM đến 500nM.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) nằm trong khoảng từ 300nM đến 400nM.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho thời gian trung bình duy trì nồng độ ruxolitinib pic trong huyết tương ($T_{\max}$) bằng khoảng 1,5 giờ hoặc lâu hơn.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho thời gian trung bình duy trì nồng độ ruxolitinib pic trong huyết tương ($T_{\max}$) nằm trong khoảng từ 1,5 giờ đến 5 giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho thời gian trung bình duy trì nồng độ ruxolitinib pic trong huyết tương ($T_{\max}$) nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 4 giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ pic của ruxolitinib trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ của ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) là khoảng 10 hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ trung bình của ruxolitinib trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) là khoảng 6 hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ trung bình của ruxolitinib trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) là khoảng 5 hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) là khoảng 4 hoặc thấp hơn.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) so với nồng độ ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) nằm trong khoảng từ 2 đến 7.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho thời gian bán tồn trung bình ($t_{1/2}$) nằm trong khoảng từ 3,5 giờ đến 11 giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho thời gian bán tồn trung bình ($t_{1/2}$) nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 8 giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế với một liều duy nhất cho người khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib bằng ít nhất khoảng 3000nM*giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế với một liều duy nhất cho người khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib bằng ít nhất khoảng 3500nM*giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế với một liều duy nhất cho người khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib nằm trong khoảng từ 3000nM*giờ đến 4000nM*giờ.

Theo một số phương án, việc dùng được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế với một liều duy nhất cho người khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib nằm trong khoảng từ 3100nM*giờ đến 3800nM*giờ.

Theo một số phương án, được phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế có độ trung bình sinh khả dụng tương đối tính theo AUC nằm trong khoảng từ 65% đến 110% hoặc khoảng từ 75% đến 95% so với được phẩm giải phóng nhanh chứa cùng lượng ruxolitinib, hoặc muối được dụng của nó, ở bệnh nhân. AUC có thể, ví dụ, là $AUC_{0-\infty}$ (ví dụ, đối với một liều duy nhất) hoặc AUC_{0-t} trong đó t là thời gian cụ thể.

Thuật ngữ "trung bình" được dùng trong bản mô tả này, khi đứng trước trị số được động học (ví dụ, C_{max} trung bình) thể hiện trị số số học trung bình của trị số được động học lấy từ quần thể bệnh nhân, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ " C_{max} " được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nồng độ tối đa trong huyết tương quan sát được.

Thuật ngữ " $C_{12\text{giờ}}$ " được dùng trong bản mô tả này để chỉ nồng độ trong huyết tương đo được tại thời điểm 12 giờ kể từ khi dùng.

Thuật ngữ " T_{max} " được dùng trong bản mô tả này để chỉ thời điểm mà tại đó quan sát được nồng độ tối đa trong huyết tương trong máu.

Thuật ngữ " $T_{1/2}$ " được dùng trong bản mô tả này để chỉ thời điểm mà tại đó quan sát được nồng độ trong huyết tương bằng một nửa mức tối đa.

Thuật ngữ "AUC" được dùng trong bản mô tả này để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian mà là số đo về tổng mức độ sinh khả dụng.

Thuật ngữ " $AUC_{0-\infty}$ " được dùng trong bản mô tả này để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian được ngoại suy đến vô cùng.

Thuật ngữ " AUC_{0-t} " được dùng trong bản mô tả này để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm cuối với nồng độ định lượng được trong huyết tương, thường trong khoảng thời gian từ 12 giờ đến 36 giờ.

Thuật ngữ " $AUC_{0-\tau}$ " được dùng trong bản mô tả này để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm dùng liều tiếp theo.

Thuật ngữ "CI/F" được dùng trong bản mô tả này để chỉ mức độ thanh thải qua đường miệng.

Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế có một số ưu điểm so với các dược phẩm dạng liều giải phóng nhanh. Việc duy trì nồng độ của ruxolitinib trong huyết tương ổn định và cho tác dụng điều trị bệnh đạt được nhờ các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho phép giảm liều dùng, như chỉ dùng mỗi ngày một lần, chứ không phải hai lần hoặc nhiều lần như đối với dược phẩm dạng giải phóng nhanh. Việc giảm liều dùng có thể hỗ trợ sự tuân thủ của bệnh nhân đối với phác đồ điều trị bệnh của họ.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế cho người khiến cho nồng độ của ruxolitinib trong huyết tương cho tác dụng điều trị bệnh trong thời gian ít nhất là khoảng 8 giờ, ít nhất là khoảng 10 giờ, ít nhất là khoảng 12 giờ, ít nhất là khoảng 18, hoặc ít nhất là khoảng 24 giờ. Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế duy trì nồng độ trong huyết tương nằm trong khoảng từ 75nM đến 500nM trong thời gian ít nhất là khoảng 8 giờ, ít nhất là khoảng 12 giờ, hoặc ít nhất là khoảng 18 giờ. Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế duy trì nồng độ trong huyết tương nằm trong khoảng từ 100nM đến 400nM trong thời gian ít nhất là khoảng 6 giờ hoặc trong thời gian ít nhất là khoảng 8 giờ.

Một ưu điểm nữa của dược phẩm dạng liều giải phóng chậm (ví dụ, chứa 25mg ruxolitinib phosphat tính theo bazơ tự do) bao gồm sự làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến chứng giảm tiểu cầu và bệnh thiếu máu trong khi vẫn duy trì hiệu quả điều trị bệnh tương đương với phác đồ dùng liều giải phóng nhanh, ví dụ, 15mg hoặc 20mg hai lần mỗi ngày (BID). Không thể dự đoán được rằng dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib có thể vừa duy trì hiệu quả điều trị bệnh và vừa

làm giảm ở mức độ đáng kể các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến chứng giảm tiểu cầu hoặc nồng độ hemoglobin giảm. Các dữ liệu lâm sàng liên quan đến hiệu quả và các tác dụng phụ ở các bệnh nhân xơ hóa tủy xương đối với cả việc dùng liệu giải phóng chậm và dùng liệu giải phóng nhanh được so sánh trong các ví dụ.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liệu giải phóng chậm theo sáng chế cho người mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian ít nhất là 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình không nhiều hơn khoảng $100 \times 10^9/l$, không nhiều hơn khoảng $80 \times 10^9/l$, không nhiều hơn khoảng $60 \times 10^9/l$, hoặc không nhiều hơn khoảng $40 \times 10^9/l$.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liệu giải phóng chậm theo sáng chế cho người mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian ít nhất là 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình nằm trong khoảng từ $0 \times 10^9/l$ đến $100 \times 10^9/l$, nằm trong khoảng từ $30 \times 10^9/l$ đến $80 \times 10^9/l$, hoặc nằm trong khoảng từ $50 \times 10^9/l$ đến $70 \times 10^9/l$.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liệu giải phóng chậm theo sáng chế cho người mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian ít nhất là 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin cơ bản trung bình (Hgb) không nhiều hơn khoảng $15g/l$, không nhiều hơn khoảng $10g/l$, không nhiều hơn khoảng $8g/l$, hoặc không nhiều hơn khoảng $6g/l$.

Theo một số phương án, việc dùng dược phẩm dạng liệu giải phóng chậm theo sáng chế cho người mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian ít nhất là 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin cơ bản trung bình (Hgb) nằm trong khoảng từ $0g/l$ đến $15g/l$, nằm trong khoảng từ $5g/l$ đến $15g/l$, nằm trong khoảng từ $2g/l$ đến $12g/l$, hoặc nằm trong khoảng từ $5g/l$ đến $12g/l$.

Theo một số phương án, số lượng tiểu cầu và nồng độ hemoglobin được đo ở các bệnh nhân không nhận truyền máu trong giai đoạn điều trị bệnh.

Số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình và nồng độ hemoglobin cơ bản trung bình thường đo được trước khi bắt đầu việc điều trị bệnh.

Cần phải hiểu được rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án (trong khi các phương án được dự định được kết hợp như thể được trình bày ở dạng phụ thuộc số nhiều). Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Phương pháp

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều giải phóng chậm để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể có nhu cầu điều trị bệnh đó dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế. Bệnh liên quan đến JAK có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mức độ biểu hiện hoặc hoạt tính của JAK, bao gồm hiện tượng biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Bệnh liên quan đến JAK còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể được phòng ngừa, làm thuyên giảm, hoặc chữa bằng cách điều biến hoạt tính JAK.

Các ví dụ về bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh liên quan đến hệ miễn dịch bao gồm, ví dụ, tình trạng đào thải ghép tạng (ví dụ, đào thải dị ghép và bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép).

Các ví dụ khác nữa về bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh tự miễn như bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh luput, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh viêm ruột kết gây loét, bệnh Crohn, chứng nhược cơ nặng, các bệnh thận do globulin miễn dịch, bệnh viêm cơ tim, bệnh rối loạn tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, bệnh tự miễn là bệnh rối loạn tự miễn dịch gây bóng rộp ở da như bệnh pemphigut thông thường (PV) hoặc bóng rộp dạng pemphigut (BP).

Các ví dụ khác nữa về bệnh liên quan đến JAK bao gồm các tình trạng dị ứng bệnh lý như bệnh hen, các bệnh dị ứng thức ăn, bệnh viêm da kiểu eczema, bệnh viêm da do tiếp xúc, bệnh viêm da cơ địa (bệnh eczema thể dị ứng), và bệnh viêm mũi. Các ví dụ khác nữa về bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh do virus như virus Epstein Barr (EBV), bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, HIV, HTLV 1, virus gây bệnh thủy đậu (VZV) và virus gây bệnh u nhú ở người (HPV).

Các ví dụ khác nữa về bệnh liên quan đến JAK bao gồm các bệnh liên quan đến lượng sụn, ví dụ, bệnh viêm khớp thống phong, bệnh viêm khớp nhiễm trùng hoặc lây nhiễm, bệnh viêm khớp phản ứng, chứng loạn dưỡng phản xạ giao cảm, chứng đau loạn dưỡng, hội chứng Tietze, bệnh khớp ở sườn, bệnh viêm xương khớp mãn tính Kashin-Bek, bệnh Mseleni, bệnh Handigodu, chứng thoái hóa do hội chứng đau do xơ cơ, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, hoặc bệnh viêm đốt sống dạng thấp.

Các ví dụ khác nữa về bệnh liên quan đến JAK bao gồm dị tật sụn bẩm sinh, bao gồm chứng phân giải sụn do di truyền, bệnh loạn sản sụn, và bệnh loạn sản sụn vờ (ví dụ, tật tai nhỏ, dị tật không tai, và loạn sản sụn hành xương).

Các ví dụ khác nữa về các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến JAK bao gồm các rối loạn ở da như bệnh vảy nến (ví dụ, bệnh vảy nến thông thường), bệnh viêm da cơ địa, chứng phát ban ở da, da kích ứng, da nhạy cảm (ví dụ, bệnh viêm da do tiếp xúc hoặc bệnh viêm da dị ứng do tiếp xúc). Ví dụ, một số hợp chất nhất định bao gồm một vài dược phẩm khi được dùng khu trú có thể khiến da nhạy cảm. Theo một số phương án, việc dùng đồng thời hoặc việc dùng tuần tự ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế cùng với tác nhân gây ra sự nhạy cảm không mong muốn có thể có lợi trong việc điều trị hiện tượng nhạy cảm không mong muốn này hoặc bệnh viêm da. Theo một số phương án, rối loạn ở da được điều trị bằng cách dùng khu trú ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến JAK là bệnh ung thư bao gồm các bệnh đặc trưng bởi khối u rắn (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú,

bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, u nguyên bào đệm, sacôm Kaposi, bệnh Castleman, u xơ cơ trơn dạ con, u hắc tố v.v.), bệnh ung thư máu (ví dụ, u bạch huyết, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) hoặc bệnh đa u tủy), và bệnh ung thư da như u bạch huyết tế bào T ở da (CTCL) và u bạch huyết tế bào B ở da. Ví dụ, CTCL bao gồm hội chứng Sezary và bệnh u sùi dạng nấm.

Theo một số phương án, các chất ức chế JAK được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc kết hợp với các chất ức chế JAK khác, như các chất ức chế được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/637,545, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, có thể được dùng để điều trị các bệnh ung thư liên quan đến tình trạng bệnh viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột là bệnh viêm ruột kết gây loét. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột là bệnh Crohn. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến tình trạng bệnh viêm là bệnh ung thư liên quan đến bệnh viêm ruột kết. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến tình trạng bệnh viêm là bệnh ung thư ruột hoặc bệnh ung thư kết tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư dạ dày, u caxinoit dạ dày-ruột, u mô đỡ dạ dày-ruột (GIST), bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư ruột non, hoặc bệnh ung thư trực tràng.

Các bệnh liên quan đến JAK còn có thể bao gồm các bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện của: thể đột biến JAK2 như các thể đột biến có ít nhất một đột biến trong miền giả kinaza (ví dụ, JAK2V617F); thể đột biến JAK2 có ít nhất một đột biến ngoài miền giả kinaza; thể đột biến JAK1; thể đột biến JAK3; thể đột biến thụ thể erythropoietin (EPOR); hoặc sự biểu hiện đã được điều biến giảm của CRLF2.

Các bệnh liên quan đến JAK còn có thể bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy (MPD) như chứng tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu bản chất (ET), xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (CML), bệnh bạch cầu mãn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin (HES), bệnh tế bào nuôi hệ thống (SMCD), và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy là chứng xơ hóa tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát

(PMF) hoặc sau chứng tăng hồng cầu vô căn/chứng tăng tiểu cầu cơ bản xơ hóa tủy xương (sau PV/ET MF)). Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy là chứng xơ hóa tủy xương sau tăng tiểu cầu cơ bản (sau ET MF). Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy là chứng xơ hóa tủy xương sau tăng hồng cầu vô căn (sau PV MF).

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm để sử dụng trong việc điều trị bệnh vẩy nến hoặc các rối loạn khác ở da bằng cách dùng dược phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hội chứng hoạt hóa dưỡng bào.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm dạng liều giải phóng chậm để sử dụng trong việc điều trị các tác dụng phụ đối với da của các dược phẩm khác bằng cách dùng dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế. Ví dụ, nhiều dược chất gây ra các phản ứng dị ứng không mong muốn mà có thể biểu hiện ở dạng mụn giống như mụn trứng cá hoặc bệnh viêm da có liên quan. Các dược chất làm ví dụ mà có các tác dụng phụ không mong muốn như vậy bao gồm các thuốc trị bệnh ung thư như gefitinib, cetuximab, erlotinib, và các thuốc tương tự. Dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với (ví dụ, đồng thời hoặc tuần tự) dược chất có tác dụng phụ không mong muốn đối với da.

Các bệnh khác liên quan đến JAK bao gồm chứng viêm và các bệnh viêm. Ví dụ, các bệnh viêm bao gồm bệnh sáo, các bệnh viêm ở mắt (ví dụ, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm củng mạc nông và sâu, bệnh viêm màng kết, hoặc bệnh có liên quan), các bệnh viêm đường hô hấp (ví dụ, ở đường hô hấp trên bao gồm mũi và xoang như bệnh viêm mũi hoặc bệnh viêm xoang hoặc ở đường hô hấp dưới bao gồm bệnh viêm phế quản, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, và các bệnh tương tự), bệnh viêm cơ như bệnh viêm cơ tim, và các bệnh viêm khác. Theo một số phương án, bệnh viêm ở mắt là bệnh viêm mí mắt.

Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế có thể còn được dùng để điều trị các tổn thương tái đầy máu do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến hiện tượng thiếu máu cục bộ do viêm như đột quy hoặc bệnh tim ngừng đập. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị trạng thái bệnh lý do nội độc tố gây ra (ví dụ, các biến chứng sau phẫu thuật bắc cầu hoặc các tình trạng bệnh lý mạn tính do nội độc tố gây ra góp phần vào chứng suy tim mạn tính). Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị tình trạng kiệt sức, chứng suy mòn, hoặc trạng thái mệt như trạng thái bất nguồn từ hoặc liên quan đến bệnh ung thư. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị chứng tái phát hẹp, bệnh viêm cứng bì, hoặc chứng xơ hóa. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến hiện tượng giảm oxy huyết hoặc mô tế bào hình sao, ví dụ, bệnh vông mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, bệnh ung thư, hoặc chứng thoái hóa thần kinh. Ví dụ, xem trong tài liệu: Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 và Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2, cả hai tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị bệnh Alzheimer.

Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị các bệnh viêm khác như hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) và sốc nhiễm trùng.

Các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị bệnh gut và chứng tăng kích thích tuyến tiền liệt, ví dụ, do phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Các bệnh khác nữa liên quan đến JAK bao gồm các bệnh tiêu xương như chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp mãn tính. Bệnh tiêu xương cũng có thể liên quan đến các tình trạng bệnh lý khác như mất cân bằng hormon và/hoặc trị liệu hormon, bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh saccit xương), hoặc bệnh ung thư (ví dụ, u tủy). Mức độ

thuyên giảm bệnh tiêu xương nhờ các chất ức chế JAK có thể là khoảng 10%, khoảng 20%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, hoặc khoảng 90%.

Theo một số phương án, các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được dùng để điều trị rối loạn mắt khô. Thuật ngữ “rối loạn mắt khô” được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm tình trạng bệnh lý đã được tổng kết trong báo cáo chính thức gần đây của Hội thảo về bệnh khô mắt (Dry Eye Workshop - DEWS), mà xác định bệnh khô mắt là “bệnh đa yếu tố về nước mắt và bề mặt mắt mà gây ra các triệu chứng khó chịu, cản trở thị lực, và tính bất ổn của màng nước mắt với nguy cơ làm hỏng bề mặt mắt. Bệnh này kéo theo nồng độ thẩm thấu của màng nước mắt gia tăng và viêm bề mặt mắt.” Lemp, “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007, được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, rối loạn mắt khô được chọn từ nhóm bao gồm chứng mắt khô thiếu nước mắt thủy dịch (ADDE) hoặc rối loạn mắt khô bay hơi, hoặc tổ hợp thích hợp của chúng. Theo một số phương án, rối loạn mắt khô là mắt khô do hội chứng Sjogren (SSDE). Theo một số phương án, rối loạn mắt khô không là hội chứng mắt khô Sjogren (NSSDE).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều giải phóng chậm để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm màng kết, bệnh viêm màng mạch nhỏ (bao gồm bệnh viêm mạn tính màng mạch nhỏ), bệnh viêm màng mạch, bệnh viêm võng mạc, bệnh viêm thể mi, viêm củng mạc, bệnh viêm các lớp nằm dưới kết mạc của củng mạc, hoặc bệnh viêm móng mắt; trong việc điều trị tình trạng bệnh viêm hoặc đau liên quan đến ghép giác mạc, LASIK (phẫu thuật chỉnh cong giác mạc tại chỗ có hỗ trợ bằng laze), thủ thuật cắt gọt giác mạc chiết quang, hoặc LASEK (phẫu thuật chỉnh cong giác mạc dưới biểu mô có hỗ trợ bằng laze); trong việc ức chế mất thị lực liên quan đến ghép giác mạc, LASIK, thủ thuật cắt gọt giác mạc chiết quang, hoặc LASEK; hoặc trong việc ức chế chứng đào thải dị ghép ở bệnh nhân có nhu cầu điều

trị, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Ngoài ra, các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm theo sáng chế, tùy ý kết hợp với các chất ức chế JAK khác như các chất ức chế đã được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/637,545, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, có thể được dùng để điều trị rối loạn hô hấp hoặc suy nhược liên quan đến nhiễm virus, như cúm và SARS.

Thuật ngữ “cá thể”, “đối tượng”, hoặc “bệnh nhân”, được dùng trong bản mô tả này để chỉ người, mà có thể đã được cho nhận đối hoặc không bị nhận đối khi dùng dược phẩm dạng liều theo sáng chế.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các hợp phần và/hoặc dạng liều, mà, trong phạm vi cơ sở đánh giá y học, thích hợp để tiếp xúc với người mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức và các vấn đề biến chứng khác phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ một hoặc nhiều mục đích trong số (1) phòng ngừa bệnh; ví dụ, phòng ngừa bệnh lý, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng chưa mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học); và (3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là đẩy lùi bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung, ví dụ, các chất hóa trị liệu, chất chống viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch, cũng như chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và

FAK, ví dụ, các chất đã được bộc lộ trong WO 2006/056399, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, hoặc các chất khác có thể được sử dụng kết hợp với các được phẩm dạng liều giải phóng chậm được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến JAK. Một hoặc nhiều được chất bổ sung có thể được cho bệnh nhân dùng đồng thời hoặc tuần tự.

Các chất hóa trị làm ví dụ bao gồm các chất ức chế proteosom (ví dụ, bortezomib), thalidomit, revlimid, và các chất phá hủy ADN như melphalan, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, etoposid, carmustin, và các chất tương tự.

Các steroid làm ví dụ bao gồm corticosteroid như dexamethason hoặc prednison.

Các chất ức chế Bcr-Abl làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và muối được dụng của chúng, thuộc các thể hệ và các loại đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/578,491, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất ức chế RAF thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 00/09495 và WO 05/028444, cả hai tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Các chất ức chế FAK thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, đặc biệt là để điều trị cho các bệnh nhân kháng imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất ức chế JAK theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị trong việc điều trị bệnh ung thư, như bệnh đa u tủy, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng với riêng chất hóa trị, mà không làm tăng các tác động độc hại của nó. Các ví dụ về các dược chất bổ sung được dùng để điều trị bệnh đa u tủy có thể bao gồm, ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở, melphalan, melphalan kết hợp prednison [MP], doxorubicin, dexamethason, và Velcade (bortezomib). Các chất bổ sung khác nữa được dùng để điều trị bệnh đa u tủy bao gồm các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Các tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng là kết quả được mong đợi khi kết hợp chất ức chế JAK theo sáng chế với chất bổ sung. Hơn thế nữa, tính kháng của các tế bào đa u tủy với các chất như dexamethason có thể đẩy lùi được khi điều trị bằng chất ức chế JAK theo sáng chế. Các chất này có thể được kết hợp với các hợp chất trong dược phẩm theo sáng chế ở dạng liều đơn hoặc liều liên tục, hoặc các chất này có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự ở dạng các liều riêng rẽ.

Theo một số phương án, corticosteroid như dexamethason được cho bệnh nhân dùng kết hợp với ít nhất một chất ức chế JAK, trong đó dexamethason được dùng theo từng đợt chứ không phải liên tục.

Theo một số phương án khác, việc kết hợp các dược phẩm dạng liều giải phóng chậm với các chất điều trị bệnh khác có thể được cho bệnh nhân dùng trước, trong, và/hoặc sau khi ghép tủy hoặc cấy tế bào gốc.

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là floxinolon axetonit (Retisert®), hoặc rimexolon (AL-2178, Vexol, do Alcon cung cấp).

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là cyclosporin (Restasis®).

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là corticosteroid. Theo một số phương án, corticosteroid này là triamxinolon, dexamethason, floxinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm Dehydrex™ (do Holles Labs cung cấp), Civamit (do Opko cung cấp), natri hyaluronat

(Vismed, do Lantibio/TRB Chemedica cung cấp), xyclosporin (ST-603, do Sirion Therapeutics cung cấp), ARG101(T) (testosteron, do Argentis cung cấp), AGR1012(P) (do Argentis cung cấp), ecabet natri (do Senju-Ista cung cấp), gefarnat (do Santen cung cấp), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycyclin (ALTY-0501, Alacrity), minoxycyclin, iDestrin™ (NP50301, do Nascent Pharmaceuticals cung cấp), xyclosporin A (Nova22007, do Novagali cung cấp), oxytetraxycyclin (Duramyxin, MOL1901, do Lantibio cung cấp), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-metyl-oxolan-2-carbamyl, do Can-Fite Biopharma cung cấp), voclosporin (LX212 hoặc LX214, do Lux Biosciences cung cấp), ARG103 (do Agentis cung cấp), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, do Resolvix cung cấp), DYN15 (do Dyanmis Therapeutics cung cấp), rivoglitazon (DE011, do Daiichi Sanko cung cấp), TB4 (do RegeneRx cung cấp), OPH-01 (do Ophtalmis Monaco cung cấp), PCS101 (do Pericor Science cung cấp), REV1-31 (do Evolutec cung cấp), Lacritin (do Senju cung cấp), rebamipit (do Otsuka-Novartis cung cấp), OT-551 (do Othera cung cấp), PAI-2 (do University of Pennsylvania và Temple University cung cấp), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, do Novartis cung cấp), loteprednol etabonat, rituximab, điquafosol tetra natri (INS365, do Inspire cung cấp), KLS-0611 (do Kissei Pharmaceuticals cung cấp), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrelex®), hydroxycloquin, NGX267 (do TorreyPines Therapeutics cung cấp), actemra, gemxitabin, oxaliplatin, L-asparaginaza, hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là chất chống tạo mạch, chất chủ vận hoạt động kiểu cholin, chất điều biến thụ thể TRP-1, chất chặn kênh canxi, chất kích thích bài tiết mucin, chất kích thích MUC1, chất ức chế canxineurin, corticosteroid, chất chủ vận thụ thể P2Y2, chất chủ vận thụ thể muscarinic, chất ức chế mTOR, chất ức chế JAK khác, chất ức chế kinaza Bcr-Abl, chất ức chế kinaza Flt-3, chất ức chế kinaza RAF, và chất ức chế kinaza FAK, ví dụ, các chất đã được bộc lộ trong WO 2006/056399, được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là dẫn xuất của tetraxycyclin (ví dụ, minoxycyclin

hoặc doxycyclin). Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung liên kết với FKBP12.

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là chất alkyl hóa hoặc chất tạo liên kết ngang cho ADN; chất chống chuyển hóa/khử methyl (ví dụ, 5-floraxin, capexitabin hoặc azaxitidin); liệu pháp kháng hormon (ví dụ, chất đối kháng thụ thể hormon, các SERM, hoặc chất ức chế aromataza); chất ức chế giãn phân (ví dụ, vincristin hoặc paclitaxel); chất ức chế topoisomeraza (I hoặc II) (ví dụ, mitoxantron và irinotecan); các chất gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, ABT-737); liệu pháp axit nucleic (ví dụ, gen đối nghĩa hoặc ARN can thiệp); các phối tử thụ thể nhân (ví dụ, các chất chủ vận và/hoặc các chất đối kháng: axit retinoic all-trans hoặc bexaroten); các chất hướng đích biểu sinh như các chất ức chế histon deacetylaza (ví dụ, vorinostat), các chất hypomethyl hóa (ví dụ, dexitabin); các chất điều tiết hoạt tính protein như các chất ức chế Hsp90, ubiquitin và/hoặc các phân tử tiếp hợp hoặc khử tiếp hợp kiểu ubiquitin; hoặc chất ức chế EGFR (erlotinib).

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bệnh bổ sung là thuốc nhỏ làm dịu mắt (còn được gọi là “nước mắt nhân tạo”), mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dược phẩm chứa rượu polyvinyllic, hydroxypropyl methylxenluloza, glyxerin, polyetylen glycol (ví dụ, PEG400), hoặc carboxymethyl xenluloza. Nước mắt nhân tạo có thể hỗ trợ việc điều trị bệnh khô mắt bằng cách bù hàm lượng ẩm bị giảm và bôi trơn vùng chứa màng nước mắt. Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung là thuốc làm tiêu chất nhầy, như N-axetyl-xystein, mà có thể tương tác với mucoprotein và, do đó, làm giảm độ nhớt của màng nước mắt.

Theo một số phương án, chất điều trị bệnh bổ sung bao gồm chất kháng sinh, chất kháng virus, chất diệt nấm, chất gây mê, chất chống viêm bao gồm các chất chống viêm steroid và không steroid, và các chất chống dị ứng. Các ví dụ về dược phẩm thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikaxin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; floquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphtyridin; sulfonamid; polymyxin; cloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitraxin;

vancomycin; các tetracyclin; rifampin và các dẫn xuất của chúng (các “rifampin”); xycloserin; các beta-lactam; các cephalosporin; các amphotericin; fluconazol; flucytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; các corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamit; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Sáng chế được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các dược phẩm giải phóng chậm và các dược phẩm giải phóng nhanh chứa ruxolitinib phosphat

Dược phẩm SR-2

25mg dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib phosphat được bào chế theo quy trình dưới đây. Các thành phần của dược phẩm được thể hiện trong Bảng 1a. Các tỷ lệ phần trăm được tính theo trọng lượng.

Bảng 1a

Thành phần	Chức năng	Phần trăm
Ruxolitinib phosphat ^a	Thành phần hoạt tính	12,2
Xenluloza vi tinh thể, NF	Chất độn	22,0
Hypromelozơ, USP (Methocel K15M)	Thành phần tạo nền giải phóng chậm	4,0
Hypromelozơ, USP (Methocel K4M)	Thành phần tạo nền giải phóng chậm	16,0
Lactozơ monohydrat, NF	Chất độn	42,3
Silic đioxit dạng keo, NF	Chất gây trượt	1,0

Magie stearat, NF	Chất làm trơn	0,5
Axit stearic, NF	Chất làm trơn	2,0
Tổng cộng		100

^a tính theo bazơ tự do, hệ số chuyển đổi đối với muối phosphat thành bazơ tự do bằng 0,7575.

Quy trình

Bước 1. Bỏ sung xenluloza vi tinh thể, ruxolitinib phosphat, lactoza monohydrat, và hypromeloza vào máy trộn thích hợp và trộn.

Bước 2. Chuyển hỗn hợp thu được theo bước 1 vào máy nghiền thích hợp và trộn.

Bước 3. Bỏ sung nước tinh khiết vào trong khi trộn.

Bước 4. Rây hạt ướt thu được theo bước 3.

Bước 5. Chuyển hạt thu được theo bước 4 vào máy sấy thích hợp và sấy đến khi LOD không nhiều hơn 3%.

Bước 6. Rây hạt thu được theo bước 5.

Bước 7. Trộn silic đioxit dạng keo với hạt ở bước 6 trong thiết bị trộn thích hợp.

Bước 8. Trộn axit stearic và magie stearat với hỗn hợp ở bước 7 và tiếp tục trộn.

Bước 9. Nén hỗn hợp cuối cùng ở bước 8 trên máy ép viên nén kiểu quay thích hợp.

Dược phẩm SR-1

25mg khác của dược phẩm giải phóng chậm chứa ruxolitinib phosphat được bào chế như nêu dưới đây. Các thành phần của dược phẩm được thể hiện trong Bảng 1b. Tỷ lệ phần trăm được tính theo trọng lượng.

Bảng 1b

Thành phần	Chức năng	Phần trăm
Ruxolitinib phosphat ^a	Thành phần hoạt tính	12,2

Xenluloza vi tinh thể, NF	Chất độn	42,3
Hypromeloza, USP (Methocel K100LV)	Thành phần tạo nền giải phóng chậm	10,0
Hypromeloza, USP (Methocel K4M)	Thành phần tạo nền giải phóng chậm	12,0
Lactosa monohydrat, NF	Chất độn	20,0
Silic đioxit dạng keo, NF	Chất gây trượt	1,0
Magie stearat, NF	Chất làm trơn	0,5
Axit stearic, NF	Chất làm trơn	2,0
Tổng cộng		100

^a tính theo bazơ tự do, hệ số chuyển đổi đối với muối phosphat thành bazơ tự do bằng 0,7575.

Quy trình

- Bước 1. Bổ sung xenluloza vi tinh thể, ruxolitinib phosphat, lactosa monohydrat, và hypromeloza vào máy trộn thích hợp và trộn.
- Bước 2. Chuyển hỗn hợp thu được theo bước 1 vào máy nghiền thích hợp và trộn.
- Bước 3. Bổ sung nước tinh khiết vào trong khi trộn.
- Bước 4. Rây hạt ướt thu được theo bước 3.
- Bước 5. Chuyển hạt thu được theo bước 4 vào máy sấy thích hợp và sấy đến khi LOD không nhiều hơn 3%.
- Bước 6. Rây hạt thu được theo bước 5.
- Bước 7. Trộn silic đioxit dạng keo với hạt ở bước 6 trong thiết bị trộn thích hợp.
- Bước 8. Trộn axit stearic và magie stearat với hỗn hợp ở bước 7 và tiếp tục trộn.
- Bước 9. Nén hỗn hợp cuối cùng ở bước 8 trên máy ép viên nén kiểu quay thích hợp.

Dược phẩm C – Giải phóng nhanh

Các dược phẩm giải phóng nhanh ở dạng liều chứa ruxolitinib phosphat có thể có được theo cách thương mại ở liều 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, và 25mg để làm thuốc thành phẩm Jakafi® (ruxolitinib phosphat (viên nén)) (NDA số N202192). Các dược phẩm dạng liều có bán trên thị trường là giống như được dùng trong các thử nghiệm COMFORT-1 và COMFORT-II pha 3.

Ví dụ 2

Thử nghiệm về độ sinh khả dụng đối với dược phẩm giải phóng chậm

Thử nghiệm về độ sinh khả dụng tương đối của dược phẩm giải phóng chậm và dược phẩm giải phóng nhanh chứa ruxolitinib phosphat được thực hiện ở những tình nguyện viên khỏe mạnh. Các đối tượng ở trạng thái bị đói được cho dùng một liều qua đường miệng của dược phẩm giải phóng nhanh (25mg, xem Ví dụ 1) hoặc một liều qua đường miệng của dược phẩm giải phóng chậm (25mg, xem Ví dụ 1). Nồng độ ruxolitinib trong huyết tương được đo và được so sánh trên Fig.1. Bảng 2a thể hiện dữ liệu dược động học (PK) so sánh.

Bảng 2a*

Điều trị	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C ₁₂ giờ (nM)	C _{max} /C ₁₂ giờ	t _{1/2} (giờ)	AUC _{0-t} (nM*giờ)	AUC _{0-∞} (nM*giờ)	Cl/F (l/giờ)
25mg IR	9	1100±3 32 1060	0,94±0, 46 0,86	45,6±38 ,1 32,1	40±24 33	2,8±0, 72 2,7	4340±19 90 3930	4350±19 90 3940	22,8±10 ,3 20,7
25mg SR-1	8	333±76, 1 325	2,4±0,9 8 2,2	121±46, 8 114	3,0±1,0 2,9	5,3±1, 8 5,1	3110±84 0 3020	3180±86 4 3090	27,2±6, 72 26,4
25mg SR-2	8	394±12 6 377	2,9±1,6 2,5	104±43, 2 96,5	4,7±3,1 3,9	6,1±2, 1 5,8	3520±12 60 3330	3740±14 00 3520	24,6±9, 02 23,2
P-Các trị số từ ANOVA trao đổi chéo của các dữ liệu Log-Biến đổi									
		<0,0001	0,0003	--	--	<0,000 1	0,040	0,070	0,070
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và 90% CI (Tham chiếu = IR)									
SR-1 so với IR		30,4% 25,4- 36,4%					74,7% 62,2- 89,7%	76,2% 63,1- 92,0%	
SR-2 so với IR		35,2% 29,5- 42,2%					82,5% 68,7- 99,1%	86,7% 71,8- 105%	

*Các trị số PK là trung bình±SD và trung bình nhân

Mô tả thử nghiệm về độ sinh khả dụng

Thử nghiệm này được thực hiện để đánh giá tính năng dược động học của hai dược phẩm giải phóng chậm (sustained release - SR) ruxolitinib phosphat so với các viên nén giải phóng nhanh (giải phóng nhanh - IR) ruxolitinib phosphat. Thử nghiệm này được thực hiện ở dạng thử nghiệm 3 giai đoạn, trong đó từng đối tượng được nhận các viên nén IR, các viên nén SR-1 và các viên nén SR-2, tất cả đều ở trạng thái nhịn đói. Tất cả các lượt điều trị bệnh đều là dùng một liều trong một viên nén. Chín đối tượng khỏe mạnh ghi danh tham gia thử nghiệm này đều nhận được các viên nén IR ở

Giai đoạn 1, và 8 đối tượng tiếp tục thử nghiệm được phân chia một cách ngẫu nhiên thành 2 trình tự nhận viên nén SR-1 và viên nén SR-2 ở Giai đoạn 2 và Giai đoạn 3.

Cả 9 đối tượng ghi danh tham gia thử nghiệm đều nhận một liều viên nén IR, viên nén SR-1 và viên nén SR-2, theo phác đồ ngẫu nhiên (xem Bảng 2b). Phân liều được dùng qua đường miệng sau khi nhịn đói qua đêm ít nhất 10 giờ, và bữa ăn đã được chuẩn hóa được phục vụ khoảng 3 giờ sau khi dùng thuốc. Giai đoạn thải sạch 7 ngày (không ngắn hơn 5 ngày) được thiết lập giữa các giai đoạn điều trị bệnh.

Các mẫu máu để xác định nồng độ ruxolitinib trong huyết tương được gom tại các thời điểm 0 giờ, 0,25 giờ, 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ, 24 giờ và 36 giờ sau khi dùng liều bằng cách sử dụng các ống nghiệm Vacutainer® nút màu hoa oải hương (K2EDTA). Không mẫu nào được gom để xác định nồng độ của ruxolitinib trong nước tiểu.

Bảng 2b. Lịch trình ngẫu nhiên cho thử nghiệm

Trình tự	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Giai đoạn 3	Đối tượng
1	viên nén IR 25mg nhịn đói	viên nén SR-1 25mg nhịn đói	viên nén SR-2 25mg nhịn đói	102*, 103, 106, 107, 109
2	viên nén IR 25mg nhịn đói	viên nén SR-2 25mg nhịn đói	viên nén SR-1 25mg nhịn đói	101, 104, 105, 108

*Đối tượng được rút ra khỏi thử nghiệm trước khi bắt đầu pha 2

Mẫu huyết tương và mẫu nước tiểu được chuyển đến Incyte Corporation để xác định nồng độ ruxolitinib. Các mẫu huyết tương được thử nghiệm theo các phương pháp đã được xác nhận hiệu lực, GLP, LC/MS/MS với khoảng tuyến tính nằm trong khoảng từ 1nM đến 1000nM.

Tất cả các mẫu máu PK được gom trong thời gian 5 phút theo lịch trình của chúng, và do đó thời gian theo lịch trình so với thời gian dùng liều được sử dụng cho tất cả các phân tích được động học.

Các phương pháp dược động học chuẩn không phân ngăn được áp dụng để phân tích dữ liệu nồng độ của ruxolitinib trong huyết tương bằng cách sử dụng Phoenix WinNonlin phiên bản 6.0 (do Pharsight Corporation, Mountain View, CA cung cấp). Do đó, $C_{\max}$ và $T_{\max}$ được lấy trực tiếp từ dữ liệu nồng độ trong huyết tương đã quan sát được. Thời gian trễ hấp thụ (T_{lag}) được xác định là thời gian lấy mẫu ngay trước thời điểm tương ứng với nồng độ đầu tiên đo được (không phải không). Hằng số tốc độ sắp xếp pha cuối (λ_z) được ước tính bằng cách áp dụng phép hồi quy logarit tuyến tính của dữ liệu nồng độ trong pha sắp xếp kết thúc, và $t_{1/2}$ được ước tính là $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} được ước tính bằng cách áp dụng quy luật hình thang tuyến tính đối với nồng độ tăng dần và quy luật hình thang logarit đối với các nồng độ giảm dần, và tổng $AUC_{0-\infty}$ được tính là $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Mức độ thanh thải liều lượng dùng qua đường miệng (Cl/F) được ước tính là liều lượng/ $AUC_{0-\infty}$, và thể tích sắp xếp của pha cuối (V_z/F) được ước tính là liều lượng/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Các thông số dược động học đã được biến đổi theo logarit được so sánh giữa các lần điều trị bệnh bằng cách áp dụng ANOVA gồm 2 yếu tố với yếu tố cố định đối với việc điều trị bệnh và yếu tố ngẫu nhiên đối với đối tượng. Mức độ sinh khả dụng tương đối của việc dùng các dược phẩm SR (các lượt điều trị bệnh thử nghiệm) khi đối so với việc dùng các viên nén IR (lượt điều trị bệnh tham chiếu) khi đối được tính bằng cách sử dụng trung bình nhân của mức độ sinh khả dụng tương đối và 90% khoảng tin cậy đối với $C_{\max}$, AUC_{0-t} và $AUC_{0-\infty}$, mà được tính từ các trị số trung bình đã được điều chỉnh (trung bình bình phương nhỏ nhất) từ ANOVA. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SAS phiên bản 9.1 (do SAS Institute, Inc., Cary, NC cung cấp).

Ví dụ 3

Thử nghiệm lâm sàng giải phóng chậm

Thử nghiệm lâm sàng pha 2 được thực hiện ở các bệnh nhân mắc xơ hóa tủy xương (MF). Tổng cộng 41 đối tượng đã ghi danh, và thể tích lá lách và tổng điểm triệu chứng thu được tại thời điểm gốc. Các viên nén dược phẩm giải phóng chậm SR-

2 (xem Ví dụ 1) được dùng cho các bệnh nhân nhịn đói. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng 25mg liều hằng ngày trong thời gian 8 tuần. Sau 8 tuần, tùy theo đáp ứng lâm sàng, điều tra viên được phép (a) duy trì liều SR-2 đó, (b) tăng liều đến 50mg mỗi ngày một lần, (c) tăng liều đến các liều lượng xen kẽ 25mg và 50mg, dùng liều mỗi ngày một lần, hoặc (d) chuyển sang việc điều trị bệnh bằng được phẩm giải phóng nhanh.

Dữ liệu liên quan đến thể tích lá lách và tổng điểm triệu chứng được thể hiện trên Fig.2 và Fig.3 cùng với dữ liệu so sánh từ thử nghiệm COMFORT-1, trong đó các bệnh nhân chỉ được cho dùng liều được phẩm giải phóng nhanh. Xem Ví dụ A dưới đây về chi tiết của thử nghiệm COMFORT-1. Như có thể thấy trên Fig.2 và Fig.3, việc điều trị bệnh bằng 25mg được phẩm giải phóng chậm có hiệu quả gần như ngang bằng được phẩm giải phóng nhanh trong thử nghiệm COMFORT-I. Tỷ lệ phần trăm của các cá thể đáp ứng theo thể tích lá lách trong thử nghiệm COMFORT-1 như được thể hiện trên Fig.2 lần lượt là 39,4% và 43,9% ở thời điểm 12 tuần và thời điểm 24 tuần. Tỷ lệ phần trăm của các cá thể đáp ứng theo thể tích lá lách trong thử nghiệm giải phóng chậm ở thời điểm tuần 16 là 28,9%. Tương tự, tỷ lệ phần trăm của các cá thể đáp ứng tổng điểm triệu chứng trong thử nghiệm COMFORT-1 như được thể hiện trên Fig.3 lần lượt là 46,3% và 45,9% ở thời điểm 12 tuần và 24 tuần. Tỷ lệ phần trăm của các cá thể đáp ứng tổng điểm triệu chứng trong thử nghiệm giải phóng chậm như được thể hiện trên Fig.3 là 36,8%.

Dữ liệu liên quan đến số lượng tiểu cầu trung bình và nồng độ hemoglobin (Hgb) trung bình được bộc lộ dưới đây trong Bảng 3 cùng với dữ liệu so sánh từ thử nghiệm COMFORT-I. Như có thể thấy từ dữ liệu này, mức thay đổi trung bình so với số lượng tiểu cầu gốc ở các bệnh nhân SR là bằng khoảng một nửa số lượng được quan sát thấy trong COMFORT-I. Các kết quả tương tự được thấy đối với nồng độ hemoglobin. Dữ liệu được thể hiện ở dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn.

Bảng 3

Thông số	Thử nghiệm giải phóng chậm	Thử nghiệm COMFORT-I (có hoạt tính)	Thử nghiệm COMFORT-I (giả được)
N	41	155	154
Số lượng tiểu cầu gốc trung bình, $\times 10^9/l$	274 ± 193	321 ± 202	280 ± 152
Hgb gốc trung bình ở bệnh nhân không được truyền, g/l	105 ± 17	108 ± 20	106 ± 22
	Tuần 16	Tuần 12	Tuần 12
Tổng liều trung bình hằng ngày, mg	34	30,4	0
Thay đổi trung bình so với số lượng tiểu cầu gốc, $\times 10^9/l$	-65 ± 101	-131 ± 143	-9 ± 75
Thay đổi trung bình so với Hgb gốc, g/l	$-7,4 \pm 13,3$	$-13,2 \pm 15,5$	$0,3 \pm 11,5$

Ví dụ 4

So sánh nồng độ ở trạng thái ổn định trong huyết tương của ruxolitinib giữa được phẩm SR và được phẩm IR ở các bệnh nhân MF

Nồng độ ở trạng thái ổn định trong huyết tương của ruxolitinib ở các bệnh nhân mắc bệnh xơ hóa tủy xương (myelofibrosis - MF) nhận các liều 25mg lặp lại được so sánh trên Fig.4 giữa được phẩm giải phóng chậm (SR) và được phẩm giải phóng nhanh (IR). Các thông số được động học so sánh được nêu dưới đây trong Bảng 4a.

Bảng 4a*

Công thức và chế độ	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{min} (nM)	t _{1/2} (giờ)	AUC _{0-τ} (nM* giờ)	AUC _{0-t} (nM* giờ)	Cl/F (l/giờ)
25mg SR QD ^a	39	397±175 368	2,35±1,75 1,88	32±40,6 --	7,33±3,73 6,42	3650±2450 3020	2060±1140 1810	32,0±18,0 27,1
25mg IR hai lần mỗi ngày ^b (1A)	27	1481±575 1374	0,83±0,45 0,74	47±54 --	1,94±0,50 1,88	4363±2066 3949	4148±1885 3778	22,7 ±10,1 20,7
25mg IR QD ^b (2A)	6	1417±150 1410	0,84±0,38 0,78	0±0 --	1,60±0,36 1,57	3567±777 3494	3291±604 3243	23,9±5,5 23,4
25mg IR hai lần mỗi ngày ^b (2C)	7	1650±506 1578	0,79±0,49 0,68	85±102 43	1,96±0,59 1,90	4939±2566 4463	4444±1918 4120	19,9±8,1 18,3
Một liều 25mg SR ^c	8	394±126 377	2,9±1,6 2,5	--	6,1±2,1 5,8	3740±1400 3520	--	24,6±9,02 23,2

^aTheo thử nghiệm SR đã được bộc lộ trong Ví dụ 3

^bTheo thử nghiệm IR đã được mô tả dưới đây (Mô tả về Thử nghiệm nhãn mở ở các bệnh nhân MF)

^cTheo thử nghiệm một liều đã được bộc lộ trong Ví dụ 2 (AUC_{0-τ} sẽ bằng AUC_{0-∞})

*Các trị số là trung bình±sai số chuẩn (SD) và trung bình nhân.

Mô tả thử nghiệm nhãn mở ở các bệnh nhân mắc bệnh MF

Mô tả chung

Đây là thử nghiệm nhãn mở tìm hiểu về tính an toàn, khả năng dung nạp, và hiệu quả của ruxolitinib, được dùng qua đường miệng cho các bệnh nhân mắc xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF) và sau chứng tăng hồng cầu vô căn/chứng tăng tiểu cầu cơ bản xơ hóa tủy xương (sau PV/ET MF). Thử nghiệm này bao gồm 3 phần: phần 1 – dựng thang liều và mở rộng liều, định liều hai lần mỗi ngày, phần 2 – các phác đồ liều dùng thay thế (A, B và C), và phần 3 – ba nhóm bệnh nhân độc lập (nhóm I, nhóm II và nhóm III). Tám phác đồ liều được đánh giá trong 3 phần. Phần 1 đánh giá hai mức liều lượng 25mg hai lần mỗi ngày và 50mg hai lần mỗi ngày, phần 2 thử nghiệm năm phác đồ liều dùng 10mg hai lần mỗi ngày, 25mg hai lần mỗi ngày, 25mg mỗi ngày một lần, 50mg mỗi ngày một lần và 100mg mỗi ngày một lần và phần 3 đánh giá sáu phác đồ liều dùng 10mg hai lần mỗi ngày, 15mg hai lần mỗi ngày, 25mg hai lần mỗi ngày, 50mg mỗi ngày một lần, 100mg mỗi ngày một lần và 200mg mỗi ngày một lần. Tổng cộng 154 đối tượng đã ghi danh; 32 đối tượng được ghi danh vào phần 1, 29 đối tượng vào phần 2 và 93 đối tượng vào phần 3. Xem Bảng 4b (qd = mỗi ngày một lần; bid = mỗi ngày hai lần).

Trong phần 1, các mẫu máu được động học được gom trước khi dùng liều và tại thời điểm 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 9 giờ sau khi dùng liều vào ngày thứ 1 và ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3, bằng cách sử dụng ống nghiệm Vacutainer® nút màu hoa oải hương (K3EDTA). Ở phần 2, các mẫu được động học được gom trước khi dùng liều và tại thời điểm 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 9 giờ sau khi dùng liều vào ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3. Ở phần 3, các mẫu được động học được gom trước khi dùng liều và 2 giờ sau khi dùng liều ruxolitinib buổi sáng vào ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và ngày 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3.

Dữ liệu về nồng độ trong huyết tương từ chu kỳ 1 đối với đối tượng ở phần 1 và phần 2 được dùng cho phân tích không phân ngăn trong khi tất cả các dữ liệu nồng độ trong huyết tương được sử dụng cho phân tích PK của quần thể.

Sau khi nhin đối, dùng qua đường miệng một liều hoặc nhiều liều các viên nén ruxolitinib phosphat, thì thuốc được hấp thụ nhanh chóng, thường đạt được nồng độ pic trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 0,3 giờ đến 2 giờ sau khi dùng ở tất cả các đối tượng. Tiếp đó, nồng độ trong huyết tương giảm theo kiểu một pha hoặc hai pha.

C_{max} và AUC trung bình tăng gần như tỷ lệ thuận với liều dùng khoảng từ 10mg đến 100mg. Dược động học của ruxolitinib ở các bệnh nhân MF là tương tự với dược động học đó ở tình nguyện viên khỏe mạnh.

Mô tả chi tiết thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng dụng thang liều, nhãn mở, không ngẫu nhiên đa trung tâm này được thực hiện ở Trung Tâm Điều trị Bệnh Ung thư M.D. Anderson (M.D. Anderson Cancer Center) ở Houston, TX và Bệnh viện Mayo (Mayo Clinic) ở Rochester, MN, theo quy trình INCB 18424-251, và 154 bệnh nhân mắc PMF hoặc sau-PV/ET MF đã ghi danh và được nhận ít nhất một liều theo kế hoạch thử nghiệm trong Bảng 4b. Thử nghiệm này bao gồm 3 phần: phần 1 –dụng thang liều lượng và mở rộng thuần tập, định liều hai lần mỗi ngày, phần 2 – các lịch trình liều dùng thay thế (A, B và C), và phần 3 – ba nhóm bệnh nhân độc lập (nhóm I, nhóm II và nhóm III). Các lịch trình A, B và C ở phần 2 lần lượt là chế độ dùng liều mỗi ngày một lần (qd), chế độ liều lượng thấp 10mg hai lần mỗi ngày và chế độ cảm ứng/duy trì. Phần 3 được thử nghiệm trong ba nhóm bệnh nhân riêng rẽ để đánh giá tiếp tính an toàn và hiệu quả của các mức liều bắt đầu được chọn và để khám phá cách điều chỉnh liều trên cơ sở từng bệnh nhân khi thích hợp. Việc giữ và rút liều vì lý do an toàn được xác định trên cơ sở số lượng tiểu cầu và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (absolute neutrophil count – ANC) trong khi tăng liều trên cơ sở hiệu quả không thích hợp được xác định theo mức thay đổi về kích cỡ của lá lách.

Các viên nén ruxolitinib phosphat (5mg và 25mg) được dùng làm liều dùng qua đường miệng với nước cho bệnh nhân ngoại trú. Các liều nằm trong khoảng từ 10mg hai lần mỗi ngày đến 50mg hai lần mỗi ngày, và từ 25mg mỗi ngày một lần đến 200mg mỗi ngày một lần. Sự tham gia của từng bệnh nhân được mong đợi là nằm trong khoảng từ 12 tháng đến 24 tháng; các bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị không giới hạn liều nếu họ không đáp ứng được bất kỳ tiêu chí rút bỏ nào, không có sự tiến triển của bệnh và nhận được một số lợi ích về mặt lâm sàng.

Trong phần 1, các mẫu được động học máu được gom trước khi dùng liều và tại các thời điểm 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 9 giờ sau khi dùng liều vào ngày thứ 1 và ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3, bằng cách sử dụng ống nghiệm Vacutainer® nút màu hoa oải hương (K3EDTA). Ở phần 2, các mẫu được động học được gom trước khi dùng liều và tại thời điểm 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 9 giờ sau khi dùng liều vào ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3. Ở phần 3, các mẫu được động học được gom trước khi dùng liều và 2 giờ sau khi dùng liều buổi sáng vào ngày thứ 15 của chu kỳ 1 và ngày 1 của chu kỳ 2 và chu kỳ 3.

Bảng 4b

Phần	Lịch trình	Chế độ dùng liều
1	A	25mg hai lần mỗi ngày
1	B	50mg hai lần mỗi ngày
2	A	25mg mỗi ngày một lần
2	A	50mg mỗi ngày một lần
2	A	100mg mỗi ngày một lần
2	B	10mg hai lần mỗi ngày
2	C	25mg hai lần mỗi ngày
3	I	50mg mỗi ngày một lần
3	I	10mg mỗi ngày một lần
3	I	25mg hai lần mỗi ngày
3	II	100mg mỗi ngày một lần

3	II	200mg mỗi ngày một lần
3	III	10mg hai lần mỗi ngày
3	III	15mg hai lần mỗi ngày

Các mẫu huyết tương được chuyển đến Incyte Corporation và được thử nghiệm theo phương pháp đã được thông qua GLP, LC/MS/MS với khoảng tuyến tính từ 1nM đến 1000nM và giới hạn định lượng 1nM.

Nói chung, thời gian thực sau khi dùng liều được sử dụng cho các phân tích dược động học. Tuy nhiên, thông tin về liều lượng vào ngày 15 của chu kỳ 1 đối với các bệnh nhân ở phần 2 và ba bệnh nhân bổ sung ở phần 1 không được gom. Thời gian danh nghĩa được sử dụng cho các phân tích dược động học đối với các bệnh nhân này. Thông tin về liều lượng vào ngày 15 của chu kỳ 1 cho bốn bệnh nhân bổ sung là đáng ngờ. Do vậy, thời gian danh nghĩa cũng được sử dụng cho các bệnh nhân này. Nồng độ trong huyết tương vào thời điểm 12 giờ sau khi dùng liều đối với phác đồ hai lần mỗi ngày hoặc 24 giờ sau khi dùng liều đối với chế độ mỗi ngày một lần vào ngày 15 của chu kỳ 1 được quy cho mẫu trước khi dùng liều vào ngày 15 của chu kỳ 1 để tính $AUC_{0-\tau}$ ở trạng thái ổn định.

Các phương pháp dược động học chuẩn không phân ngăn được áp dụng để phân tích dữ liệu nồng độ ruxolitinib trong huyết tương bằng cách sử dụng WinNonlin phiên bản 6.0 (do Pharsight Corporation, Mountain View, CA cung cấp). Do đó, C_{max} và T_{max} được lấy trực tiếp từ dữ liệu nồng độ trong huyết tương quan sát được. Đối với một liều đơn, hằng số tốc độ sắp xếp pha cuối (λ_z) được ước tính bằng cách áp dụng phép hồi quy logarit tuyến tính đối với dữ liệu nồng độ ở pha sắp xếp cuối, và $t_{1/2}$ được ước tính là $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} được ước tính bằng cách áp dụng quy luật hình thang tuyến tính đối với nồng độ tăng dần và quy luật hình thang logarit đối với các nồng độ giảm dần, và tổng $AUC_{0-\infty}$ được tính là $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Mức độ thanh thải liều lượng dùng qua đường miệng (Cl/F) được ước tính là liều lượng/ $AUC_{0-\infty}$, và thể tích sắp xếp pha cuối (V_z/F) được ước tính là liều lượng/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Đối với dữ liệu nhiều liều, λ_z được ước tính bằng cách áp dụng phép hồi quy logarit tuyến tính đối với dữ liệu về nồng độ trong pha sắp xếp cuối, và $t_{1/2}$ được ước tính là $\ln(2)/\lambda_z$. AUC trên một khoảng cách dùng liều ($AUC_{0\text{giờ}-12\text{giờ}}$ đối với cách dùng 12 giờ một lần, hoặc $AUC_{0\text{giờ}-24\text{giờ}}$ đối với cách dùng 24 giờ một lần) được ước tính bằng cách áp dụng quy luật hình thang tuyến tính đối với các nồng độ tăng dần và quy luật hình thang logarit đối với các nồng độ giảm dần. Cl/F được ước tính là liều lượng/AUC, và V_z/F được ước tính là liều lượng/[AUC* λ_z]. Ngoài ra, $C_{\min}$ và AUC_{0-t} (diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định-thời gian từ thời điểm không đến thời điểm thu được mẫu cuối cùng) được tính cho dữ liệu nhiều liều.

Các thông số PK của ruxolitinib được tóm tắt cho từng nhóm liều bằng cách sử dụng thống kê mang tính mô tả, và các thông số PK của ruxolitinib đã được biến đổi theo logarit được so sánh giữa các nhóm liều bằng cách áp dụng phân tích phương sai 1 yếu tố. Tỷ lệ theo liều của $C_{\max}$ và AUC được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình hồi quy hàm năng lực (ví dụ, $C_{\max} = \alpha \cdot \text{Liều}^\beta$).

Dược động học của ruxolitinib ở các bệnh nhân MF là tương tự với dược động học ở tình nguyện viên khỏe mạnh.

Ví dụ 5

Hiệu quả so sánh giữa được phẩm giải phóng chậm và được phẩm giải phóng nhanh

Lá lách bị phình to là triệu chứng chung và nổi bật của bệnh xơ hóa tủy xương. Mức giảm thể tích lá lách là số đo để đánh giá hiệu quả của phép điều trị được áp dụng. Bảng 5a thông báo mức giảm trung bình thể tích lá lách ở các bệnh nhân MF ghi danh vào thử nghiệm giải phóng chậm (xem Ví dụ 3) sau 16 tuần điều trị bệnh, trong khi Bảng 5b thông báo mức giảm trung bình thể tích lá lách ở các bệnh nhân MF ghi danh vào thử nghiệm COMFORT-I (giải phóng nhanh, xem Ví dụ So sánh A) sau 24 tuần điều trị bệnh. Như có thể thấy từ dữ liệu, cả phác đồ điều trị giải phóng chậm và phác đồ điều trị giải phóng nhanh đều có hiệu quả làm giảm thể tích lá lách.

Bảng 5a

Thể tích lá lách (cm³) theo thử nghiệm giải phóng chậm

Mức thay đổi tính
theo phần trăm so
với mốc cơ sở
đến tuần 16 (%)

n	40
Trung bình	-22,3
STD	20,79
Trung vị	-21,7
(MIN,MAX)	(-64,6,43,6)

Bảng 5b

Thể tích lá lách (cm³) từ COMFORT I (giải phóng nhanh)

Mức thay đổi tính theo phần trăm so với mốc cơ sở	Nhóm điều trị			
	Đến tuần 12 (%)		Đến tuần 24 (%)	
	Ruxolitinib (N=155)	thuốc vờ (N=154)	Ruxolitinib (N=155)	thuốc vờ (N=154)
n	148	132	139	106
Trung bình	-32,0	8,4	-31,6	8,1
STD	15,58	14,61	18,92	15,31
phút	-74,4	-26,2	-75,9	-46,4
Trung vị	-31,7	6,1	-33,0	8,5
Max	3,8	64,6	25,1	48,8

Hiệu quả của phác đồ điều trị cụ thể ở bệnh nhân MF cũng có thể được đánh giá theo tổng điểm triệu chứng. Khi tính toán tổng điểm triệu chứng, các triệu chứng MF được đánh giá bằng cách sử dụng nhật ký triệu chứng (nhật ký MFSAF cải biến v2.0),

trong đó các đối tượng ghi lại các câu trả lời cho các câu hỏi về các triệu chứng MF trên thiết bị cầm tay. Các triệu chứng được đánh giá bao gồm nhanh/chóng no đến chán, khó chịu ở bụng, đau bụng, tình trạng ỉ, đổ mồ hôi vào ban đêm, ngứa, và đau xương/cơ.

Bảng 5c thông báo tổng điểm triệu chứng trong thử nghiệm giải phóng chậm (xem Ví dụ 3) trong khi Bảng 5d thông báo tổng điểm triệu chứng trong thử nghiệm COMFORT-I (giải phóng nhanh, xem Ví dụ so sánh A) tại thời điểm 24 tuần. Như có thể thấy từ dữ liệu, cả hai phác đồ SR và IR đều có tác dụng điều trị bệnh MF ở bệnh nhân.

Bảng 5c

Tổng điểm triệu chứng từ thử nghiệm giải phóng chậm

Mức thay đổi tính theo phần trăm so với mốc cơ sở đến tuần 16	
n	38
trung bình	-50,4
STD	31,16
Trung vị	-48,6
(MIN,MAX)	(-100,0,12,7)

Bảng 5d

Tổng điểm triệu chứng từ thử nghiệm COMFORT I (giải phóng nhanh)

Mức thay đổi tính theo phần trăm so với mốc cơ sở	Nhóm điều trị			
	Ruxolitinib	Giả dược	Ruxolitinib	Giả dược
	Đến tuần 16 (N=155)	Đến tuần 16 (N=154)	Đến tuần 24 (N=155)	Đến tuần 24 (N=154)
n	140	124	129	103
trung bình	-40,5	37,8	-46,1	41,8
STD	54,31	93,92	48,55	99,26
phút	-100,0	-82,5	-100,0	-100,0
Trung vị	-51,1	12,7	-56,2	14,6
Max	292,5	464,8	108,3	511,6

Ví dụ 6

So sánh các tác dụng phụ ở các bệnh nhân ghi danh vào thử nghiệm giải phóng chậm và thử nghiệm COMFORT-I (giải phóng nhanh)

Dữ liệu về các tác dụng phụ liên quan đến bệnh thiếu máu, chứng giảm tiểu cầu, hiện tượng giảm khác thường bạch cầu trung tính trong máu, và tất cả các tác dụng phụ cấp độ 3 hoặc cấp độ cao hơn được so sánh đối với thử nghiệm giải phóng chậm và thử nghiệm COMFORT-I (giải phóng nhanh) (xem Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh A mô tả các thử nghiệm này) trong Bảng 6a. Các tác dụng phụ được phân cấp độ theo tiêu chí CTCAE mà có thể được tìm thấy trực tuyến tại ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm hoặc evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Hiện tượng bất lợi cấp độ 3 thường tương ứng với phản ứng nghiêm trọng hoặc đáng kể về mặt y học, nhưng không đe dọa tính mạng ngay lập tức, cấp độ này chỉ định nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện và tại đó phản ứng này gây mất khả năng hoạt động đến mức độ hạn chế khả năng tự chăm sóc. Các cấp độ cao hơn là cấp độ 4 (đe dọa tính mạng cần can thiệp khẩn trương) và cấp độ 5 (tử vong). Đối với bệnh thiếu

máu, cấp độ 3 tương ứng với Hgb<8,0g/dl; <4,9mmol/l; <80g/l, cấp độ này chỉ định truyền máu. Đối với chứng giảm tiểu cầu (giảm số lượng tiểu cầu), cấp độ 3 tương ứng với số lượng <50.000 đến 25.000/mm³; <50,0 đến 25,0x10⁹/l. Dữ liệu giải phóng chậm được đánh giá cho các bệnh nhân trong thời gian 16 tuần. Khoảng thời gian trung bình tiếp xúc với ruxolitinib trong COMFORT-I là khoảng 242 ngày. Nói chung, đại đa số các tác dụng phụ về mặt huyết học xảy ra trong vòng vài tháng đầu tiên kể từ khi điều trị như quan sát được trong thử nghiệm COMFORT-I.

Như có thể thấy từ dữ liệu trong Bảng 6a, các tác dụng phụ liên quan đến bệnh thiếu máu, chứng giảm tiểu cầu, hiện tượng giảm khác thường các bạch cầu trung tính trong máu, và tất cả các hiện tượng được xem xét là cấp độ 3 hoặc cấp độ cao hơn ít xảy ra hơn trong thử nghiệm giải phóng chậm so với thử nghiệm giải phóng nhanh COMFORT-I.

Bảng 6a

Phần trăm bệnh nhân có các tác dụng phụ cấp độ 3 hoặc cấp độ cao hơn đã được chọn

Tác dụng phụ	Thử nghiệm SR	COMFORT I Ruxolitinib	COMFORT I Giải phóng
Tất cả tác dụng phụ ≥ cấp độ 3	17,1%	47,1%	44,4%
Bệnh thiếu máu	0%	15,5%	4,6%
Chứng giảm tiểu cầu	2,4%	8,4%	2,0%
Sự giảm khác thường tế bào bạch cầu hạt trung tính trong máu	0%	1,3%	0,7%

Sự xuất hiện của các tác dụng phụ liên quan đến máu được so sánh tiếp trong bảng 6b và bảng 6c mà thông báo số lượng và tỷ lệ phần trăm của các bệnh nhân trong các thử nghiệm thể hiện một số phản ứng bao gồm bệnh thiếu máu và chứng giảm tiểu cầu. Dữ liệu giải phóng chậm được đánh giá cho các bệnh nhân trong thời gian 16 tuần. Khoảng thời gian trung bình tiếp xúc với ruxolitinib trong thử nghiệm COMFORT-I là khoảng 242 ngày. Phần lớn các tác dụng phụ về mặt huyết học xảy ra trong vòng vài tháng điều trị đầu tiên như quan sát được ở thử nghiệm COMFORT-I. Như có thể thấy từ dữ liệu trong các bảng này, trị số và tỷ lệ phần trăm của các bệnh nhân thể hiện tác dụng phụ liên quan đến máu là thấp hơn ở thử nghiệm giải phóng

chậm. Ngoài ra, mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ cũng thấp hơn ở thử nghiệm giải phóng chậm.

Bảng 6b

Các tác dụng phụ về mặt huyết học liên quan đến việc điều trị theo phân nhóm bộ phận, điều kiện được ưu tiên, và mức độ nghiêm trọng tối đa trong thử nghiệm giải phóng chậm (16 tuần đầu tiên)*

Nhóm bộ phận theo hệ MedDRA/ Điều kiện được ưu tiên MedDRA	Ruxolitinib (N=41)				
	Mi	Mo	Se	LT	Bất kỳ
Số lượng (%) đối tượng có tác dụng phụ bất kỳ	16	9	7	0	32 (78,0)
Các rối loạn ở máu và hệ bạch huyết	3	4	1	0	8 (19,5)
Bệnh thiếu máu	0	2	0	0	2 (4,9)
Chứng giảm tiểu cầu	3	2	1	0	6 (14,6)

*Mi (nhẹ), Mo (vừa phải), Se (nghiêm trọng), LT (đe dọa đến tính mạng)

Bảng 6c

Các tác dụng phụ liên quan đến việc điều trị theo phân nhóm hệ cơ quan MedDRA, điều kiện được ưu tiên, và mức độ nghiêm trọng tối đa ở COMFORT I*

Nhóm bộ phận hệ theo hệ MedDRA/ Điều kiện được ưu tiên MedDRA	Ruxolitinib (N=155)					Giả dược (N=151)				
	Mi	Mo	Se	LT	FT bất kỳ	Mi	Mo	Se	LT	FT bất kỳ
Số lượng (%) đối tượng có tác dụng phụ bất kỳ (98,0)	20	58	55	9	9 151 (97,4)	23	58	53	4	10 148

Các rối loạn ở máu và hệ bạch huyết (37,1)	20	28	27	10	0	85 (54,8)	18	21	15	2	0	56
Bệnh thiếu máu (13,9)	4	20	16	8	0	48 (31,0)	4	10	7	0	0	21
Chứng giảm tiểu cầu (9,3)	21	19	11	2	0	53 (34,2)	6	5	2	1	0	14

* Mi (nhẹ), Mo (vừa phải), Se (nghiêm trọng), LT (đe dọa đến tính mạng), FT (gây tử vong)

Ví dụ so sánh A

Thử nghiệm lâm sàng COMFORT I – dược phẩm giải phóng nhanh

Thử nghiệm lâm sàng pha 3 được hoàn thành thể hiện hiệu quả của ruxolitinib ở các bệnh nhân mắc bệnh xơ hóa tủy xương. Trong thử nghiệm mù kép này, các bệnh nhân mắc bệnh xơ hóa tủy xương ở mức độ trung gian 2 hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh này được quy định ngẫu nhiên vào các nhóm dùng qua đường miệng mỗi ngày hai lần, giải phóng nhanh (xem Ví dụ 1) ruxolitinib (155 bệnh nhân) hoặc giả dược (154 bệnh nhân). Liều ruxolitinib ban đầu phụ thuộc vào số lượng tiểu cầu cơ sở: 15mg hai lần mỗi ngày đối với số lượng tiểu cầu nằm trong khoảng từ 100×10^9 đến 200×10^9 mỗi lit và 20mg hai lần mỗi ngày đối với số lượng trên 200×10^9 mỗi lit. Liều này được điều chỉnh nếu không có hiệu quả hoặc dư độc tính. Điểm cuối chính là tỷ lệ giữa các bệnh nhân có thể tích lá lách giảm 35% hoặc hơn 35% ở thời điểm 24 tuần, đánh giá theo trung bình chụp cộng hưởng từ. Các điểm cuối phụ bao gồm độ bền của đáp ứng, các thay đổi về gánh nặng triệu chứng (được đánh giá theo tổng điểm triệu chứng), và tổng thời gian sống còn lại.

Tỷ lệ giữa các bệnh nhân có mức giảm thể tích lá lách 35% hoặc hơn 35% ở thời điểm tuần 24 (điểm cuối chính) là 41,9% ở nhóm ruxolitinib so với 0,7% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ giữa các bệnh nhân có mức giảm 50% hoặc hơn 50% tổng điểm triệu chứng so với mốc cơ sở đến tuần 24, điểm đầu cuối phụ đã nêu cụ thể ở trên, cao hơn đáng kể ở nhóm ruxolitinib so với nhóm giả dược (45,9% so với 5,3%; tỷ lệ chênh lệch, 15,3; 95% CI, 6,9 đến 33,7; $P < 0,001$).

Thử nghiệm này cho thấy rằng ruxolitinib liên quan đến sự giảm chứng phì đại lách và các triệu chứng mà là biểu hiện nổi bật của chứng xơ hóa tủy xương và đường như liên quan đến việc cải thiện thời gian sống còn lại. Ngoài ra, tác động độc hại phổ biến nhất của bệnh thiếu máu và chứng giảm tiểu cầu thường được kiểm chế bằng cách điều chỉnh liều lượng. Chi tiết về thử nghiệm này được bộc lộ trong tài liệu: Verstovsek, S., *et al.* “A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis”, *N. Eng. J. Med.*, 2012, Mar 1:366(9):799-807, được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn

Ví dụ so sánh B

Thử nghiệm lâm sàng COMFORT II – được phẩm giải phóng nhanh

Thử nghiệm lâm sàng pha 3 được hoàn thành thể hiện lợi thế của việc điều trị bằng ruxolitinib ở các bệnh nhân xơ hóa tủy xương so với liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay. Liệu pháp điều trị liên tục bằng ruxolitinib, so với liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay, liên quan đến sự giảm ổn định và ở mức đáng kể chứng phì đại lách và các triệu chứng liên quan đến bệnh này, cải thiện vai trò chức năng và chất lượng sống, và các tác động độc hại ở mức vừa phải.

Các bệnh nhân xơ hóa tủy xương được quy định ngẫu nhiên, theo tỷ lệ 2:1, để nhận ruxolitinib hoặc liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay, mà bao gồm chất bất kỳ có bán trên thị trường (ở dạng liệu pháp điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp) hoặc hoàn toàn không có liệu pháp điều trị nào và có thể thay đổi trong pha điều trị. Liều ban đầu của viên nén ruxolitinib là 15mg được phẩm giải phóng nhanh hai lần mỗi ngày (xem Ví dụ 1) nếu số lượng tiểu cầu cơ sở là 200×10^9 mỗi lit hoặc thấp hơn và 20mg qua đường miệng hai lần mỗi ngày nếu số lượng tiểu cầu cơ sở là nhiều hơn 200×10^9 mỗi lit.

Điểm cuối chính là giảm 35%, hoặc hơn 35%, thể tích lá lách so với mốc cơ sở vào tuần 48. Vào tuần 48, hầu hết các bệnh nhân ở nhóm ruxolitinib có thể tích lá lách giảm. Chỉ có các bệnh nhân ở nhóm ruxolitinib là đáp ứng được tiêu chí về điểm cuối chính, giảm ít nhất 35% thể tích lá lách so với mốc cơ sở ở 48 tuần (28%, so với 0% ở

nhóm nhận liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay; $P < 0,001$). Các bệnh nhân ở nhóm ruxolitinib, so với các bệnh nhân nhận liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay, có chất lượng sống và vai trò chức năng tốt hơn. Ở tuần 48, các bệnh nhân nhận ruxolitinib giảm đáng kể các triệu chứng kèm theo bệnh xơ hóa tủy xương, bao gồm mất cảm giác ngon miệng, khó thở, mệt, mất ngủ, và đau, trong khi ở các bệnh nhân nhận liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay thì các triệu chứng lại tồi tệ hơn.

Chứng giảm tiểu cầu và bệnh thiếu máu xảy ra ở các bệnh nhân nhận ruxolitinib thường xuyên hơn ở các bệnh nhân nhận liệu pháp điều trị tốt nhất hiện nay, nhưng các hiện tượng này thường kiểm soát được bằng cách điều chỉnh liều lượng, truyền hồng cầu đã đóng gói sẵn, hoặc cả hai cách. Các chi tiết bổ sung của thử nghiệm này được bộc lộ trong tài liệu: Harrison, C. et al., “JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis”, N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1;366(9):787-98 mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Các cải biến khác nhau theo sáng chế, ngoài các cải biến đã được bộc lộ trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các cải biến này được dự tính là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu viện dẫn, bao gồm tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, và các công bố đơn, trích dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, đều được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng chứa ít nhất một thành phần hoạt tính là ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, và hydroxypropyl methylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng nằm trong khoảng 10mg đến 60mg tính theo bazơ tự do, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương ($C_{\max}$) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12\text{giờ}}$) bằng khoảng 10 hoặc thấp hơn.
2. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 10mg tính theo bazơ tự do.
3. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 12,5 mg tính theo bazơ tự do.
4. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 20mg tính theo bazơ tự do.
5. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 25mg tính theo bazơ tự do.
6. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 30mg tính theo bazơ tự do.
7. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 37,5 mg tính theo bazơ tự do.

8. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 40mg tính theo bazơ tự do.
9. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 50mg tính theo bazơ tự do.
10. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó ruxolitinib, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng khoảng 60mg tính theo bazơ tự do.
11. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó thành phần hoạt tính là ruxolitinib phosphat.
12. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) bằng khoảng 700nM hoặc thấp hơn 700nM.
13. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) nằm trong khoảng từ 200nM đến 700nM.
14. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) nằm trong khoảng từ 300nM đến 400nM.
15. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến thời gian trung bình duy trì nồng độ ruxolitinib pic trong huyết tương (T_{max}) bằng khoảng 1,5 giờ hoặc lâu hơn.

16. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến thời gian trung bình duy trì nồng độ ruxolitinib pic trong huyết tương (T_{max}) trong khoảng thời gian từ 1,5 giờ đến 5 giờ.
17. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12gi\ddot{a}o}$) bằng khoảng 10 hoặc thấp hơn.
18. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong thời gian 12 giờ trong huyết tương (C_{12h}) bằng khoảng 5 hoặc thấp hơn.
19. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỉ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong khoảng thời gian 12 giờ trong huyết tương ($C_{12gi\ddot{a}o}$) bằng khoảng 4 hoặc thấp hơn.
20. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong thời gian 12 giờ trong huyết tương (C_{12h}) bằng khoảng từ 1 đến 10.
21. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và

nồng độ ruxolitinib trung bình trong thời gian 12 giờ trong huyết tương (C_{12h}) bằng khoảng từ 2 đến 7.

22. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho thời gian bán rã trung bình ($t_{1/2}$) nằm trong khoảng từ 3,5 giờ đến 11 giờ.

23. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho thời gian bán rã trung bình ($t_{1/2}$) nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 8 giờ.

24. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều nêu trên cho người với một liều duy nhất khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib trong khoảng từ 3000nM*giờ đến 4000nM*giờ.

25. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều nêu trên cho người với một liều duy nhất khiến cho mức độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của ruxolitinib trong khoảng từ 3100nM*giờ đến 3800nM*giờ.

26. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dược phẩm này chứa hydroxypropyl methylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% trọng lượng.

27. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén hoặc viên nang.

28. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó dược phẩm này chứa 25mg ruxolitinib tính theo bazơ tự do, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó việc dùng dược phẩm này cho bệnh nhân khiến cho nồng độ ruxolitinib trung bình trong huyết tương nằm trong khoảng từ 75nM đến 500nM trong thời gian ít nhất khoảng 8 giờ.

29. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 28, trong đó việc dùng dược phẩm này cho bệnh nhân khiến cho nồng độ ruxolitinib trong huyết tương nằm trong khoảng từ 75nM đến 500nM trong thời gian ít nhất khoảng 8 giờ.
30. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 28, trong đó việc cho bệnh nhân dùng dược phẩm này khiến cho nồng độ ruxolitinib trong huyết tương nằm trong khoảng từ 75nM đến 500nM trong thời gian ít nhất khoảng 12 giờ.
31. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, trong đó dược phẩm này chứa 25mg ruxolitinib phosphat tính theo bazơ tự do, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình không nhiều hơn khoảng $100 \times 10^9/l$.
32. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 31, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình không nhiều hơn khoảng $80 \times 10^9/l$.
33. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 31, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình không nhiều hơn khoảng $60 \times 10^9/l$.
34. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 31, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về số lượng tiểu cầu cơ bản trung bình không nhiều hơn khoảng $40 \times 10^9/l$.
35. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, trong đó dược phẩm này chứa 25mg ruxolitinib phosphat tính theo bazơ tự do, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh

nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin trung bình không nhiều hơn khoảng 15g/l.

36. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 35, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin trung bình không nhiều hơn khoảng 10g/l.

37. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 35, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin trung bình không nhiều hơn khoảng 8g/l.

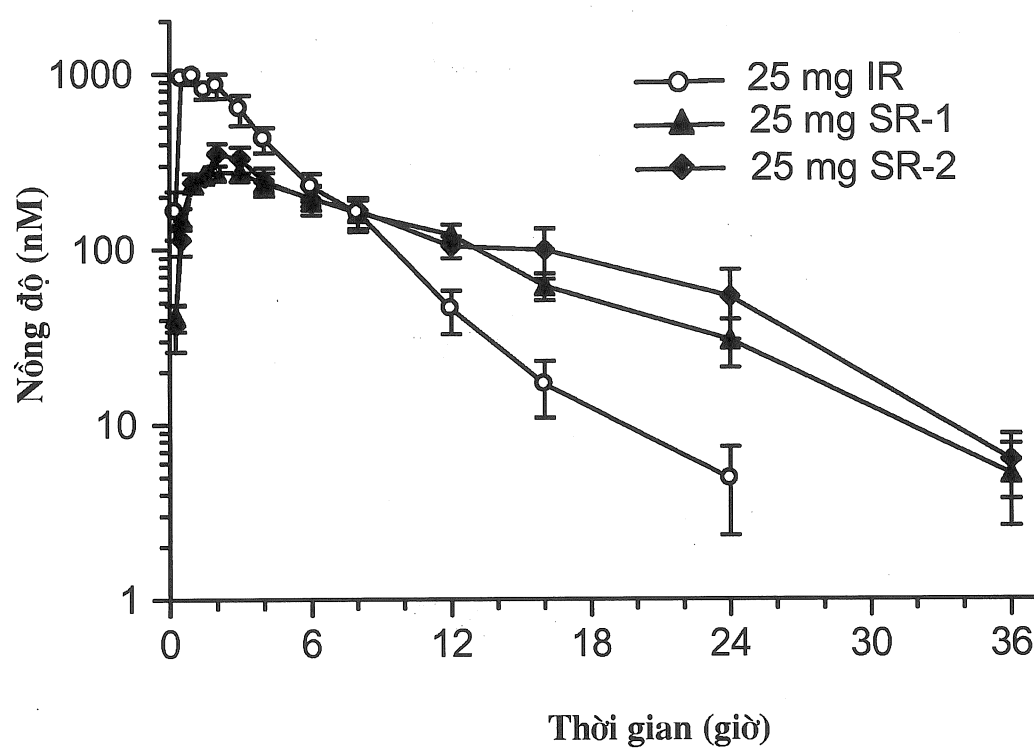
38. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm 35, trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 16 tuần khiến cho mức giảm trung bình về hemoglobin trung bình không nhiều hơn khoảng 6g/l.

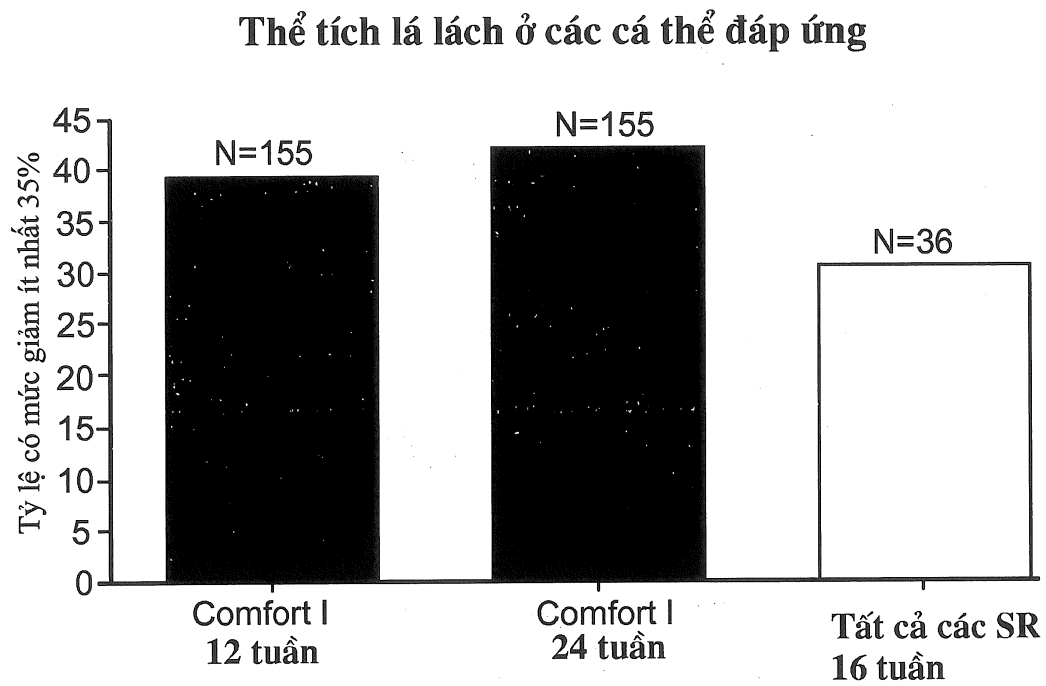
39. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, trong đó dược phẩm này chứa (1) ruxolitinib phosphat, (2) xenluloza vi tinh thể, (3) hydroxypropyl metylxenluloza, (4) lactoza monohydrat, (5) silic đioxit dạng keo, (6) magie stearat, và (7) axit stearic.

40. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng chứa ít nhất một thành phần hoạt tính là ruxolitinib phosphat, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng, trong đó ruxolitinib phosphat này có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60mg tính theo bazơ tự do; và trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong thời gian 12 giờ trong huyết tương (C_{12h}) bằng khoảng 10 hoặc thấp hơn.

41. Dược phẩm dạng liều giải phóng chậm dùng qua đường miệng chứa ít nhất một thành phần hoạt tính là ruxolitinib phosphat, và hydroxypropyl metylxenluloza với

lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng, trong đó ruxolitinib phosphat này có mặt trong dược phẩm dạng liều này với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60mg tính theo bazơ tự do; và trong đó việc dùng dược phẩm dạng liều này cho người khiến cho tỷ lệ giữa nồng độ ruxolitinib pic trung bình trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ ruxolitinib trung bình trong thời gian 12 giờ trong huyết tương (C_{12h}) bằng khoảng 4 hoặc thấp hơn.

**Fig.1**

**Fig.2**

**Tổng điểm triệu chứng:
Phân tích cá thể đáp ứng**

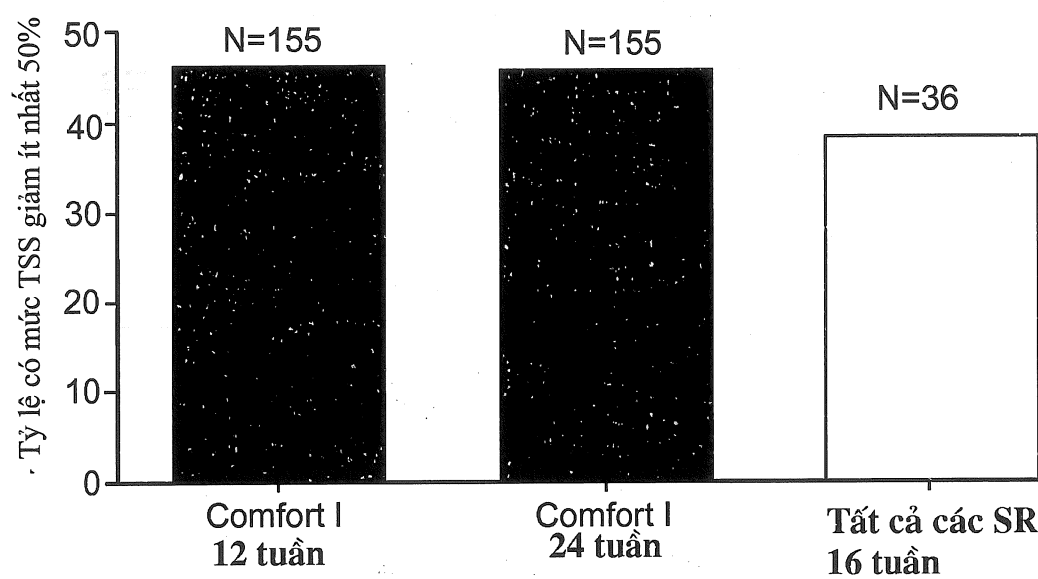
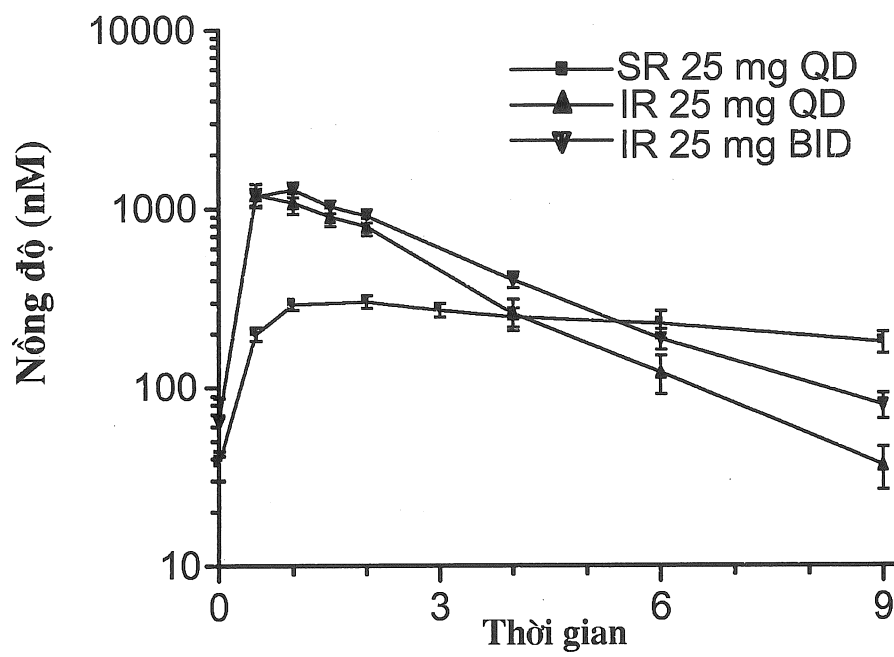


Fig.3

**Fig.4**