



(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)



1-0029969

(51)⁷ A61K 31/519; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2016-00848

(22) 06/08/2014

(86) PCT/US2014/049940 06/08/2014

(87) WO2015/021153 12/02/2015

(30) 61/863,325 07/08/2013 US; 61/913,066 06/12/2013 US

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/11/2016 344A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

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

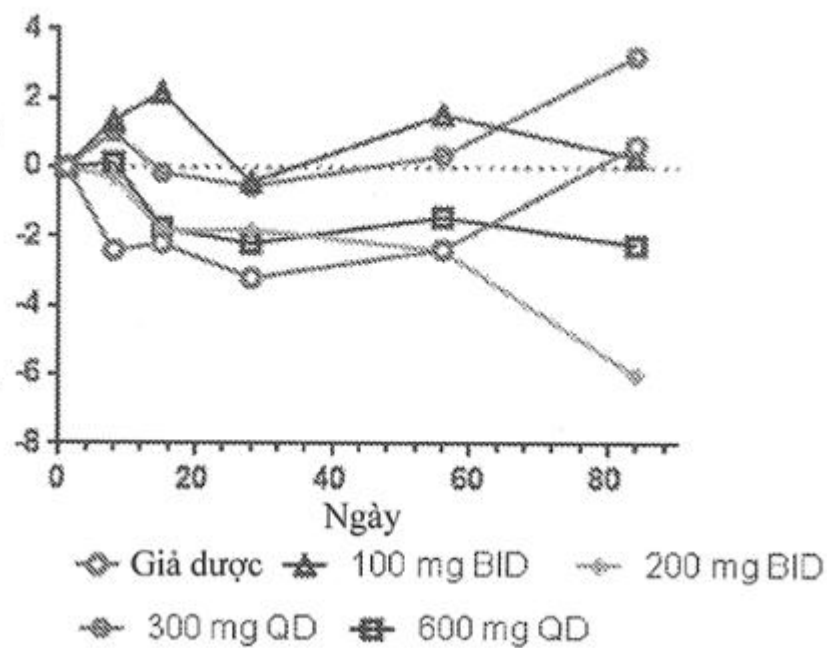
(72) YELESWARAM, Krishnaswamy (US); PARIKH, Bhavnish (US); MODI, Dilip P. (US); SHETH, Trupti (US).

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

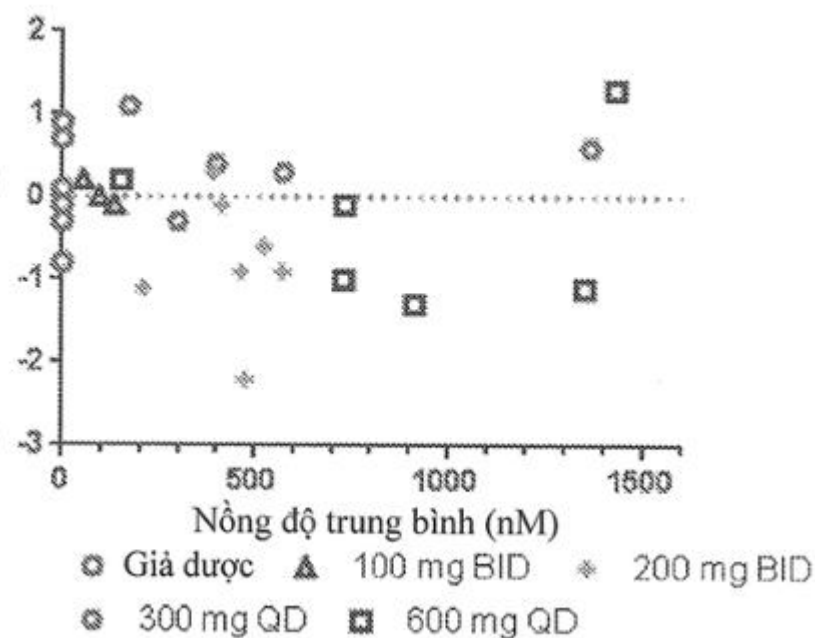
(54) VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA HỢP CHẤT {1-{1-[3-FLO-2-(TRIFLOMETYL)ISONICOTINOYL]PIPERIDIN-4-YL}-3-[4-(7H-PYROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL]AZETIDIN-3-YL}AXETONITRIL

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó.

Phần trăm thay đổi so với đường cơ sở của HGB



Mức thay đổi so với đường cơ sở của HGB



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, và các liều và các phương pháp liên quan đến dạng liều lượng này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza (PK) điều hòa nhiều quá trình sinh học khác nhau bao gồm quá trình phát triển, sống sót, biệt hóa tế bào, quá trình hình thành cơ quan, quá trình tạo hình, quá trình tạo mạch mới, quá trình hồi phục mô, và quá trình phục hồi, v.v.. Các protein kinaza còn đóng vai trò chuyên biệt trong một loạt các bệnh ở người bao gồm bệnh ung thư. Các xytokin, các polypeptit hoặc glycoprotein có trọng lượng phân tử thấp, điều hòa nhiều quá trình liên quan đến đáp ứng viêm của sinh vật chủ đối với sự nhiễm trùng. Các xytokin tác động đến quá trình biệt hóa, tăng sinh và hoạt hóa tế bào, và có thể điều biến cả đáp ứng tiền viêm và đáp ứng chống viêm để cho phép sinh vật chủ phản ứng một cách thích hợp với các tác nhân gây bệnh. Việc truyền tín hiệu của nhiều xytokin có liên quan đến họ Janus kinaza (Janus kinase: JAK) của protein tyrosin kinaza và các chất hoạt hóa và chuyển đổi tín hiệu của quá trình phiên mã (Signal Transducers and Activators of Transcription: STAT). Có bốn JAK của động vật có vú đã biết là: JAK1 (Janus kinaza-1), JAK2, JAK3 (còn được biết đến là Janus kinaza, bạch cầu; JAKL; và L-JAK), và TYK2 (protein-tyrosin kinaza 2).

Các đáp ứng miễn dịch và viêm được kích thích bằng xytokin góp phần vào sự phát sinh bệnh: các bệnh lý học như suy giảm miễn dịch kết hợp nghiêm trọng (severe combined immunodeficiency: SCID) phát sinh từ sự ức chế hệ thống miễn dịch, trong khi đó đáp ứng miễn dịch/viêm hoạt động quá mức hoặc không thích hợp sẽ góp phần vào tình trạng bệnh lý của các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh hen, bệnh lupus ban đỏ toàn thân, bệnh viêm tuyến giáp, viêm cơ tim), và các tình trạng ốm yếu như bệnh cứng bì và bệnh viêm xương khớp (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) Arthritis Res 2(1): 16-32).

Sự suy giảm biểu hiện JAK đi kèm với nhiều tình trạng bệnh lý. Ví dụ, chuột nhắt Jak1^{-/-} bị còi cọc khi sinh, khó chăm sóc, và chết chu sinh (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell 93(3): 373-83). Các phôi chuột nhắt Jak2^{-/-} là thiếu máu và chết quanh khoảng 12,5 ngày sau giao hợp do không có quá trình tạo hồng cầu rõ ràng.

Quá trình JAK/STAT, và cụ thể là tất cả bốn JAK, được tin là đóng vai trò trong việc phát sinh bệnh gồm phản ứng hen, bệnh phổi bị tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản, và các bệnh viêm đường hô hấp dưới có liên quan khác. Nhiều xytokin truyền tín hiệu qua JAK đã được liên kết với các bệnh/tình trạng bệnh lý viêm của đường hô hấp trên, như các bệnh ảnh hưởng đến mũi và xoang (ví dụ, bệnh viêm mũi và bệnh viêm xoang) dù có các phản ứng dị ứng kinh điển hay không. Quá trình JAK/STAT còn có liên quan đến các bệnh/tình trạng bệnh lý viêm của mắt và các đáp ứng dị ứng mạn tính.

Sự hoạt hóa của JAK/STAT ở các bệnh ung thư có thể xảy ra do sự kích thích xytokin (ví dụ IL-6 hoặc GM-CSF) hoặc do giảm các yếu tố ngăn chặn nội sinh đối với việc truyền tín hiệu JAK như SOCS (yếu tố ngăn chặn hoặc truyền tín hiệu xytokin) hoặc PIAS (chất ức chế protein của STAT được hoạt hóa) (Boudny, V., và Kovarik, J., Neoplasms. 49:349-355, 2002). Sự hoạt hóa việc truyền tín hiệu STAT, cũng như các quá trình khác xuôi dòng của các JAK (ví dụ, Akt), là có tương quan với tiên lượng kém ở nhiều loại bệnh ung thư (Bowman, T., et al. Oncogene 19:2474-2488, 2000). Nồng độ gia tăng của xytokin tuần hoàn mà truyền tín hiệu qua JAK/STAT là nguyên nhân gây chứng bệnh suy mòn và/hoặc chứng mệt mỏi mạn tính. Do đó, sự ức chế JAK có thể có lợi đối với các bệnh nhân ung thư vì lý do là kéo dài hơn hoạt tính chống khối u tiềm năng.

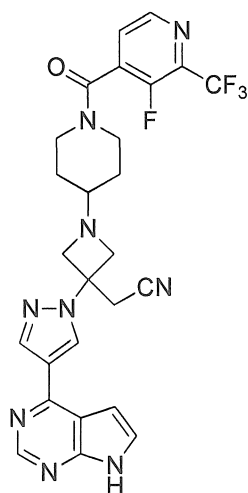
Tyrosin kinaza JAK2 có thể là có lợi đối với bệnh nhân mắc các rối loạn tăng sinh tủy xương, ví dụ, bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia vera: PV), chứng tăng tiểu cầu tiên phát (essential thrombocythemia: ET), chứng dị sản dạng tủy với bệnh xơ hóa tủy xương (myeloid metaplasia with myelofibrosis: MMM) (Levin, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397). Sự ức chế JAK2V617F kinaza làm giảm sự tăng sinh của các tế bào tạo huyết, điều này gợi ý rằng JAK2 là đích tiềm năng của việc ức chế bằng dược chất ở các bệnh nhân mắc PV, ET, và MMM.

Sự ức chế các JAK có thể có lợi đối với các bệnh nhân mắc rối loạn miễn dịch ở da như bệnh vẩy nến, và tình trạng da nhạy cảm. Tình trạng dai dẳng của bệnh vẩy nến được tin là phụ thuộc vào số lượng các xytokin viêm ngoài các chemokin khác và các yếu tố tăng trưởng (JCI, 113:1664-1675), nhiều chất trong số này truyền tín hiệu qua các JAK (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74).

Do tính hữu dụng của các hợp chất ức chế JAK trong việc ngăn chặn hoặc gia tăng các quá trình viêm và miễn dịch (như các chất ức chế miễn dịch đối với các mảnh ghép cơ quan), cũng như trong việc điều trị các bệnh tự miễn, các bệnh liên quan đến đáp ứng viêm quá mức (ví dụ, eczema), các bệnh dị ứng, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy), và một số phản ứng miễn dịch (ví dụ, phát ban trên da hoặc bệnh viêm da tiếp xúc hoặc bệnh tiêu chảy) do các phép điều trị khác, cần có các công thức cải tiến để dùng các JAK kinaza. Các dạng liều lượng được mô tả ở đây, cũng như các liều và phương pháp được mô tả trên đây hướng đến nhu cầu này và các mục đích khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các chất ức chế JAK đã được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/043,986 (số công bố là US 2011/0224190), nộp ngày 9/03/2011, đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó, bao gồm {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, được biểu thị bằng công thức I dưới đây.



I

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén ở các dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa từ khoảng 25mg đến 600mg (ví dụ, 25mg, 100mg, 200mg, 300mg, hoặc 600mg) hợp chất {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó; trong đó một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài này cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất liều lượng, chứa mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó; trong đó liều này tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flu-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất liều chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, trong đó liều này bao gồm một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài, mỗi dạng liều lượng này chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Từ FIG.1A đến FIG.1C biểu thị nồng độ hợp chất có công thức I trong huyết tương (trị số trung bình $\pm$ SE (SE: standard error, sai số chuẩn)) ở các đối tượng khỏe mạnh nhận các liều đơn là các viên nang IR (IR: immediate release, giải phóng nhanh) 300mg (1A: các nhóm 1-4, nhịn ăn), các viên nén SR1, SR2, SR3, và SR4 (SR: sustained release, giải phóng kéo dài) (2B: các nhóm 1-4, nhịn ăn; và 2C: Các nhóm 1-4, được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao).

Từ FIG.2A đến FIG.2B biểu thị profin được động học của liều đơn SR3 300mg (trị số trung bình $\pm$ SE) (2A: nhóm 3, SR3, nhịn ăn so với được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao; và 2B: nhóm 5, SR3, nhịn ăn so với được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình).

FIG.3 biểu thị sự so sánh profin được động học (trị số trung bình $\pm$ SE) giữa các viên nén SR3 25mg và 100mg (phương án điều trị A so với phương án điều trị C) và tác dụng của thức ăn của đồ ăn có hàm lượng chất béo cao đối với viên nén SR3 25mg (phương án điều trị B so với phương án điều trị A).

FIG.4 biểu thị mức thay đổi (phần trăm) so với đường cơ sở của hemoglobin trong một số chế độ dùng liều đối với các viên nén giải phóng kéo dài so với giả dược.

FIG.5(a) biểu thị phần trăm số bệnh nhân có mức giảm $\geq 50\%$ về tổng điểm triệu chứng (total symptom score: TSS) tại tuần 12 bởi nhóm liều dùng (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) (BID: hai lần mỗi ngày, QD: một lần mỗi ngày).

FIG.5(b) biểu thị mức thay đổi phần trăm tổng điểm triệu chứng (TSS) so với đường cơ sở tại tuần 12 bởi nhóm liều dùng (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD).

FIG.6(a) biểu thị mức hemoglobin trung bình theo thời gian bởi nhóm liều dùng (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD).

FIG.6(b) biểu thị mức hemoglobin trung bình (g/dL) theo thời gian bởi nhóm liều dùng (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) tại tuần 48.

FIG.6(c) biểu thị mức hemoglobin trung bình (g/dL) theo thời gian bởi nhóm liều dùng tại tuần 48 dưới dạng trung bình của ba nhóm liều dùng so với các cá thể được dùng liều giả dược hoặc ruxolitinib.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 25mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 300mg muối {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 200mg muối {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa khoảng 100mg muối {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng nêu trên cho cá thể nhin ăn tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 100nM đến khoảng 1000nM. Như được sử dụng trong văn cảnh này, việc dùng qua đường miệng có nghĩa là liều đơn được dùng cho cá thể (trong trường hợp này là 3 x 100mg) và thông số dược động học được tính từ các phép đo nồng độ huyết tương theo thời gian. Trong văn cảnh này, thông số dược động học (trong trường hợp này là C_{max}) được sử dụng để đặc trưng hóa dạng liều lượng đơn giải phóng kéo dài (tức là, các điểm này được hướng đến dạng liều lượng đơn, không phải ba dạng liều lượng).

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhin ăn tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 400nM đến khoảng 700nM.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhin ăn tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 0,5 giờ đến khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril ít nhất là 0,5 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 5 đến khoảng 50.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 9 đến khoảng 40.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 15 đến khoảng 30.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 5 giờ đến khoảng 15 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhện ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-[3-flo-2-

(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 7 giờ đến khoảng 12 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhin ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 20 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhin ăn tạo ra độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 1000nM*h đến khoảng 4000nM*h.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể nhin ăn tạo ra độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là từ khoảng 1500nM*h đến khoảng 3100nM*h.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 200nM đến khoảng 2000nM.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril là khoảng 500nM đến khoảng 1500nM.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 9 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril ít nhất là 1,5 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 10 đến khoảng 70.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 15 đến khoảng 50.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 25 đến khoảng 45.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flu-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 7 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flu-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 2 giờ đến khoảng 5 giờ.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của {1-{1-[3-flu-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 2000nM*h đến khoảng 5000nM*h.

Theo một số phương án về dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa khoảng 100mg, việc dùng qua đường miệng ba trong số các dạng liều lượng này cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra độ sinh khả dụng trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của {1-{1-[3-flu-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 3000nM*h đến khoảng 4000nM*h.

Theo một số phương án, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm giữa dạng liều lượng giải phóng kéo dài và dạng liều lượng giải phóng nhanh đối với C_{max} là khoảng 15% đến khoảng 30%, trong đó một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng nhanh và một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng một cách độc lập cho các cá thể nhện ăn dưới dạng liều đơn, trong đó liều

lượng giống nhau của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, được dùng.

Theo một số phương án, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm giữa dạng liều lượng giải phóng kéo dài và dạng liều lượng giải phóng nhanh đối với $C_{\max}$ là từ khoảng 15% đến khoảng 30%, trong đó một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng nhanh và một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng một cách độc lập cho các cá thể nhin ăn dưới dạng liều đơn, trong đó liều lượng giống nhau của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, được dùng.

Theo một số phương án, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm giữa dạng liều lượng giải phóng kéo dài so với dạng liều lượng giải phóng nhanh đối với $AUC_{0-\infty}$ là khoảng từ 40% đến khoảng 55%, trong đó một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng nhanh và một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng một cách độc lập cho các cá thể nhin ăn dưới dạng liều đơn, trong đó liều lượng giống nhau của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, được dùng.

Theo một số phương án, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm đối với $C_{\max}$ của dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao so với dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng cho cá thể nhin ăn là từ khoảng 150% đến khoảng 250%.

Theo một số phương án, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm đối với $AUC_{0-\infty}$ của dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao so với dạng liều lượng giải phóng kéo dài được dùng qua đường miệng cho cá thể nhin ăn là khoảng 125% đến khoảng 170%.

Theo một số phương án, các dạng liều lượng giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể chứa chất tạo ra chất nền giải phóng kéo dài. Các chất tạo ra chất nền giải

phóng kéo dài ví dụ bao gồm các ete xenluloza như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC, hypromeloza) là polyme có độ nhớt cao, và các metyl xenluloza. Các hydroxypropyl metylxenluloza ví dụ bao gồm Methocel™ K15M, Methocel™ K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E3, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15, Methocel™ E50, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, và Methocel™ E10M. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều hypromeloza. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa hypromeloza thứ nhất được đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là khoảng 80cP đến khoảng 120cP và hypromeloza thứ hai được đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là khoảng 3000cP đến khoảng 5600 cP. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa một hoặc nhiều hypromeloza với lượng khoảng 8% đến khoảng 20% trọng lượng. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa một hoặc nhiều hypromeloza với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 15% trọng lượng.

Theo một số phương án, các dạng liều lượng giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất độn, chất làm trượt, chất gây rã, chất kết dính, hoặc chất làm trơn là các thành phần trợ. Theo một số phương án, chất độn bao gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hoặc cả hai chất này. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng từ khoảng 16% đến khoảng 22% trọng lượng. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa lactoza monohydrat với lượng từ khoảng 45% đến khoảng 55% trọng lượng.

Theo một số phương án, các chất làm trơn có thể có mặt ở dạng liều lượng theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn về các chất làm trơn này bao gồm magie stearat, axit stearic (stearin), dầu được hydro hóa, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, và glyxeryl behenat. Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa magie stearat, axit stearic, hoặc cả hai chất này. Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài này chứa magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến khoảng 0,7% trọng lượng.

Theo một số phương án, các chất làm trượt có thể có mặt ở dạng liều lượng. Theo một số phương án, các chất làm trượt có thể có mặt ở dạng liều lượng theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn về các chất làm trượt bao gồm đá tan, silic dioxit keo, và tinh bột ngô. Theo một số phương án, chất làm trượt là silic dioxit keo.

Theo một số phương án, các chất bao màng có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng. Các ví dụ minh họa không giới hạn về các chất bao màng bao gồm chất bao gốc hypromeloza hoặc rượu polyvinyl với titan dioxit, đá tan và các chất màu tùy ý có sẵn trên một số hệ bao hoàn thiện có sẵn trên thị trường.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa tinh bột được gelatin hóa sơ bộ.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài là viên nén.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài được bào chế bằng quy trình bao gồm bước tạo hạt ướt.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều tá dược độc lập được chọn từ các hypromeloza và các xenluloza vi tinh thể.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều tá dược độc lập được chọn từ các hypromeloza, các xenluloza vi tinh thể, magie stearat, lactoza, và lactoza monohydrat.

Theo một số phương án, dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều tá dược độc lập được chọn từ các hypromeloza, các xenluloza vi tinh thể, magie stearat, lactoza, lactoza monohydrat, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ.

Sáng chế còn đề xuất mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó; trong đó một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài này cùng tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất liều, chứa mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó; trong đó liều này tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-

flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là ba dạng liều lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất liều chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất liều chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất liều chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-

(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân.

Theo một số phương án, liều này bao gồm sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, liều này bao gồm ba dạng liều lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, liều này bao gồm hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, liều này bao gồm một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất kit chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân. Theo một số phương án, kit này còn chứa hướng dẫn sử dụng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài làm liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất kit chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân. Theo một số phương án, kit này còn chứa hướng dẫn sử dụng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài làm liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất kit chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân. Theo một số phương án, kit này còn chứa hướng dẫn sử dụng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài làm liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất kit chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây, mà cùng nhau tạo ra liều lượng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày là khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, cho bệnh nhân. Theo một số phương án, kit này còn chứa hướng dẫn sử dụng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài làm liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, kit này bao gồm sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, kit này bao gồm ba dạng liều lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, kit này bao gồm hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, kit này bao gồm một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “giải phóng kéo dài” được sử dụng như thường được hiểu trong lĩnh vực này và đề cập đến dạng được phẩm được bào chế để giải phóng dần dần hoạt chất vào bệnh nhân sau khi dùng qua đường miệng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liều” đề cập đến tổng lượng hợp chất có công thức I được dùng qua đường miệng cho cá thể hoặc bệnh nhân. Liều này có thể ở dạng liều lượng đơn, nhiều dạng liều lượng (ví dụ, liều 600mg có thể là một dạng liều lượng 600mg, hai dạng liều lượng 300mg, ba dạng liều lượng 200mg, sáu dạng liều lượng 100mg, v.v.). Do đó, liều có thể đề cập đến nhiều viên thuốc để cho bệnh nhân dùng tại thời điểm gần như đồng thời.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “cá thể nhịn ăn” có nghĩa là cá thể mà đã nhịn ăn trong ít nhất 10 giờ trước khi dùng liều.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "trung bình" khi đứng sau trị số được động học (ví dụ trị số $C_{\max}$ trung bình) thể hiện trị số trung bình số học của trị số được động học lấy từ tập hợp các bệnh nhân trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, " $C_{\max}$ " có nghĩa là nồng độ huyết tương tối đa thấy được.

Như được sử dụng ở đây, " C_{12h} " đề cập đến nồng độ huyết tương được đo tại thời điểm 12 giờ tính từ khi dùng thuốc.

Như được sử dụng ở đây, " $T_{\max}$ " đề cập đến thời gian tại đó nồng độ huyết tương huyết tối đa được thấy.

Như được sử dụng ở đây, " $T_{1/2}$ " đề cập đến thời gian tại đó nồng độ huyết tương bằng một nửa nồng độ tối đa thấy được.

Như được sử dụng ở đây, "AUC" đề cập đến diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian, trị số này là số đo độ sinh khả dụng tổng cộng.

Như được sử dụng ở đây, " $AUC_{0-\infty}$ " đề cập đến diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian được ngoại suy đến vô cùng.

Như được sử dụng ở đây, " AUC_{0-t} " đề cập đến diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm cuối cùng với nồng độ huyết tương có thể định lượng, thường là khoảng từ 12 đến 36 giờ.

Như được sử dụng ở đây, " $AUC_{0-\square}$ " đề cập đến diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm liều tiếp theo.

Như được sử dụng ở đây, "CI/F" đề cập đến sự thanh thải qua đường miệng.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "các muối dược dụng" đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ có sẵn thành dạng muối của nó. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của axit vô cơ hoặc hữu cơ với các gốc bazơ như amin; các muối của kiềm hoặc muối hữu cơ với các gốc axit như các axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ

không độc. Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai loại này; thông thường các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp được thấy trong ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và ấn phẩm Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), mỗi ấn phẩm này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các dạng N-oxit.

Phương pháp

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, trong đó liều này bao gồm một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài, mỗi dạng liều lượng này chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều liều lượng giải phóng kéo dài như được mô tả ở đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng

giải phóng kéo dài là ba dạng liều lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 0,5 giờ đến khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril ít nhất là 0,5 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 5 đến khoảng 50.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 9 đến khoảng 40.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 15 đến khoảng 30.

Theo một số phương án, việc cho cá thể nhịn ăn dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 20 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 9 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril ít nhất là 1,5 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-

(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 10 đến khoảng 70.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 15 đến khoảng 50.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 25 đến khoảng 45.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 1 giờ đến khoảng 7 giờ.

Theo một số phương án, việc cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là khoảng 2 giờ đến khoảng 5 giờ.

Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là viên nén. Theo một số phương án, một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài được bào chế theo quy trình bao gồm bước tạo hạt ướt.

Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều hypromeloza. Theo một số

phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều tá dược độc lập được chọn từ các hypromeloza và xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều tá dược độc lập được chọn từ các hypromeloza, xenluloza vi tinh thể, magie stearat, lactoza, và lactoza monohydrat. Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa hypromeloza thứ nhất được đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là khoảng 80cP đến khoảng 120cP và hypromeloza thứ hai được đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là khoảng 3000cP đến khoảng 5600cP.

Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 15% trọng lượng. Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 16% đến 22% trọng lượng. Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% trọng lượng. Theo một số phương án, mỗi dạng liều lượng trong số một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài chứa magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến khoảng 0,7% trọng lượng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh xơ hóa tủy xương ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, trong đó liều này bao gồm một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài, mỗi dạng liều lượng này chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó; trong đó phương pháp này làm giảm tổng điểm triệu chứng (TSS) của bệnh nhân này so với đường cơ sở. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh xơ hóa tủy xương ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường

miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm tổng điểm triệu chứng (TSS) của bệnh nhân này so với đường cơ sở.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh xơ hóa tủy xương ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm tổng điểm triệu chứng (TSS) của bệnh nhân này so với đường cơ sở.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh xơ hóa tủy xương ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm tổng điểm triệu chứng (TSS) của bệnh nhân này so với đường cơ sở.

Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dùng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là ba dạng liều lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án về các phương pháp nêu trong ba đoạn mô tả trên đây, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Theo một số phương án, “tổng điểm triệu chứng (TSS)” đề cập đến tổng điểm triệu chứng thu được từ nhật ký điện tử của hình thức đánh giá triệu chứng bệnh xơ hóa tủy xương được cải biến (Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form: MFSAF) (ví dụ, phiên bản 3.0) khi so với đường cơ sở (đường cơ sở là đường cơ sở TSS của bệnh nhân trước khi điều trị). Theo một số phương án, bệnh xơ hóa tủy xương là bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát (primary myelofibrosis: PMF), bệnh xơ hóa tủy xương hậu tăng hồng cầu vô căn, hoặc bệnh xơ hóa tủy xương hậu tăng tiểu cầu tiên phát.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng qua đường miệng liều dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng từ 400mg đến 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, trong đó liều này bao gồm một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài, mỗi dạng liều lượng này chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó; trong đó phương pháp này làm giảm chứng thiếu máu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm chứng thiếu máu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 500mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm chứng thiếu máu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh viêm, bệnh hủy xương, hoặc sự thải ghép cơ quan ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng qua đường miệng một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài dưới dạng liều lượng dùng một lần mỗi ngày chứa khoảng 400mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này; trong đó phương pháp này làm giảm chứng thiếu máu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là sáu dạng liều lượng chứa khoảng 100mg hợp chất {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là ba dạng liều

lượng chứa khoảng 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là hai dạng liều lượng chứa khoảng 300mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài là một dạng liều lượng chứa khoảng 600mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này.

Chứng thiếu máu giảm là so với chứng thiếu máu mà được trải qua việc dùng liều hai lần mỗi ngày 200mg hợp chất {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó, tính theo lượng bazơ tự do của hợp chất này, trong đó liều này bao gồm một hoặc nhiều dạng liều lượng giải phóng kéo dài, mỗi dạng liều lượng này chứa {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức I là chất ức chế JAK. Chất ức chế chọn lọc JAK1 là hợp chất ức chế hoạt tính JAK1 một cách ưu tiên hơn so với các Janus kinaza khác. JAK1 đóng vai trò trung tâm trong một số quá trình truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng và xytokin mà, nếu bị mất điều hòa, có thể dẫn đến hoặc góp phần gây ra bệnh lý. Ví dụ, các mức IL-6 bị gia tăng ở bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh mà trong đó đã có gợi ý là có các tác động có hại (Fonesca, J.E. et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009). Vì IL-6 truyền tín hiệu, ít nhất một phần, qua JAK1 nên việc gây đối kháng IL-6 trực tiếp hoặc gián tiếp qua việc ức chế JAK1 được mong đợi là tạo ra lợi ích lâm sàng (Guschin, D., N., et al Embo J 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. Lancet 371:987, 2008). Hơn nữa, trong một số bệnh ung thư, JAK1 bị đột biến dẫn đến sự phát triển và sống sót tế bào khối u cấu thành không mong

muốn (Mullighan CG, Proc Natl Acad Sci U S A.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. J Exp Med. 205:751-8, 2008). Trong các bệnh tự miễn và ung thư khác, nồng độ xytokin viêm toàn thân gia tăng mà hoạt hóa JAK1 cũng có thể góp phần vào bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm. Do đó, các bệnh nhân mắc các bệnh này có thể có lợi từ việc ức chế JAK1. Các chất ức chế chọn lọc JAK1 có thể có hiệu quả trong khi tránh được các tác dụng không cần thiết và không mong muốn tiềm tàng của việc ức chế các JAK kinaza khác.

Các chất ức chế chọn lọc JAK1, so với các JAK kinaza khác, có thể có nhiều thuận lợi trong điều trị bệnh so với các chất ức chế ít chọn lọc hơn. Liên quan đến tính kháng chọn lọc đối với JAK2, một số xytokin và yếu tố tăng trưởng quan trọng truyền tín hiệu qua JAK2 bao gồm, ví dụ, erythropoietin (Epo) và thrombopoietin (Tpo) (Parganas E, et al. Cell. 93:385-95, 1998). Epo là yếu tố tăng trưởng chính đối với sự sản sinh các tế bào hồng cầu; do đó lượng truyền tín hiệu phụ thuộc Epo nhỏ có thể dẫn đến số lượng tế bào hồng cầu giảm và chứng thiếu máu (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Tpo, là ví dụ khác về yếu tố tăng trưởng phụ thuộc JAK2, đóng vai trò trung tâm trong việc kiểm soát sự tăng sinh và sự trưởng thành của các tế bào nhân khổng lồ – các tế bào mà từ đó các tiểu cầu được sản sinh (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Như vậy, việc truyền tín hiệu Tpo giảm sẽ làm giảm số lượng tế bào nhân khổng lồ (chứng giảm lượng tế bào nhân khổng lồ) và làm giảm lượng tiểu cầu tuần hoàn (chứng giảm lượng tiểu cầu). Điều này có thể dẫn đến chứng xuất huyết không mong muốn và/hoặc không thể kiểm soát. Sự ức chế giảm đối với các JAK khác, như JAK3 và Tyk2, có thể cũng là mong muốn vì những người thiếu phiên bản chức năng của các kinaza này đã được chứng minh là bị một số bệnh như bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng hoặc hội chứng tăng globulin miễn dịch E (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995). Do đó, chất ức chế JAK1 với ái lực đối với các JAK khác giảm sẽ có thuận lợi đáng kể so với chất ức chế ít chọn lọc hơn xét về mặt giảm các tác dụng phụ bao gồm sự ức chế miễn dịch, chứng thiếu máu và chứng giảm lượng tiểu cầu.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến các phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh kết hợp với JAK ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể cần điều trị này dùng dạng liều lượng giải phóng kéo dài theo sáng chế. Bệnh kết hợp

với JAK có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp có liên kết với sự biểu hiện hoặc hoạt tính của JAK, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc các mức hoạt tính bất thường. Bệnh kết hợp với JAK có thể còn bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể được ngăn chặn, làm thuyên giảm, hoặc chữa được bằng cách điều biến hoạt tính JAK.

Ví dụ về các bệnh kết hợp với JAK bao gồm các bệnh có liên quan đến hệ thống miễn dịch bao gồm, ví dụ, chứng thải ghép cơ quan (ví dụ, chứng thải miêng ghép cùng loài và bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ).

Ví dụ khác về các bệnh kết hợp với JAK bao gồm các bệnh tự miễn như bệnh xơ cứng rải rác (đa xơ cứng), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp ở thiếu niên, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh đái tháo đường týp I, bệnh lupus, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh nhược cơ năng, bệnh thận globulin miễn dịch, viêm cơ tim, các rối loạn tuyến giáp tự miễn, bệnh phổi bị tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, bệnh tự miễn là rối loạn da bị bong nước tự miễn như bệnh pemphigut thông thường (pemphigus vulgaris: PV) hoặc pemphigut bong nước (bullous pemphigoid: BP).

Ví dụ khác về các bệnh kết hợp với JAK bao gồm các tình trạng bệnh dị ứng như bệnh hen, các bệnh dị ứng thức ăn, bệnh viêm da eczema, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da dị ứng (eczema dị ứng), và bệnh viêm mũi. Ví dụ khác về các bệnh kết hợp với JAK bao gồm các bệnh nhiễm virus như bệnh nhiễm virus Epstein Barr (Epstein Barr Virus: EBV), bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh nhiễm HIV, HTLV 1, bệnh nhiễm virus Varicella-Zoster (Varicella-Zoster Virus: VZV) và bệnh nhiễm virus Papilloma ở người (Human Papilloma Virus: HPV).

Ví dụ khác về bệnh kết hợp với JAK bao gồm các bệnh kết hợp với sự thay thế sụn, ví dụ, bệnh viêm khớp do gút, bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn hoặc nhiễm trùng, bệnh viêm khớp phản ứng, loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, chứng loạn dưỡng đau (algodystrophy), hội chứng Tietze, viêm khớp sườn, bệnh viêm xương khớp biến dạng, bệnh Mseleni, bệnh Handigodu, chứng thoái hóa do chứng đau cơ xơ hóa, bệnh lupus ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, hoặc bệnh viêm cứng khớp đốt sống.

Các ví dụ khác về bệnh kết hợp với JAK bao gồm các bệnh dị dạng sụn bẩm sinh, bao gồm bệnh hủy sụn di truyền, chứng loạn sinh sụn, và các chứng loạn sinh sụn giả (ví dụ, tật tai nhỏ, tật không tai ngoài, và chứng loạn sinh sụn hành xương).

Các ví dụ khác về tình trạng bệnh lý và các bệnh kết hợp với JAK bao gồm các rối loạn da như bệnh vảy nến (ví dụ, bệnh vảy nến thông thường), bệnh viêm da dị ứng, chứng phát ban trên da, chứng kích thích da, tình trạng da nhạy cảm (ví dụ, bệnh viêm da tiếp xúc hoặc bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng). Ví dụ, các thuốc nhất định bao gồm một số dược phẩm khi dùng tại chỗ có thể gây nên tình trạng da nhạy cảm. Theo một số phương án, việc dùng đồng thời hoặc dùng liên tục ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế cùng với chất gây nên sự nhạy cảm không mong muốn có thể giúp ích trong việc điều trị bệnh viêm da hoặc chứng nhạy cảm không mong muốn. Theo một số phương án, rối loạn ở da được điều trị bằng cách dùng tại chỗ ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế.

Theo các phương án thêm nữa, bệnh kết hợp với JAK là bệnh ung thư bao gồm các bệnh được đặc trưng bởi các 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, các bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh u nguyên bào đệm, sacôm Kaposi, bệnh Castleman, sacôm cơ trơn tử cung, u hắc sắc tố v.v.), các bệnh ung thư máu (ví dụ, u lympho, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp (acute lymphoblastic leukemia: ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp (acute myelogenous leukemia: AML) hoặc bệnh đa u tủy), và bệnh ung thư da như u lympho tế bào T ở da (cutaneous T-cell lymphoma: CTCL) và u lympho tế bào B ở da. Ví dụ về các bệnh CTCL bao gồm hội chứng Sezary và bệnh u sùi dạng nấm.

Theo một số phương án, các dạng liều lượng được mô tả ở đây, hoặc kết hợp với các chất ức chế JAK khác, như các chất được báo cáo trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/637,545, đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư kết hợp với bệnh viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư này được kết hợp với bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột này là bệnh viêm loét đại tràng. Theo một số phương án, bệnh viêm ruột là bệnh Crohn. Theo một số phương án, bệnh

ung thư kết hợp với bệnh viêm này là bệnh ung thư kết hợp với bệnh viêm kết tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư kết hợp với bệnh viêm này là bệnh ung thư kết tràng hoặc bệnh ung thư đại trực tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư dạ dày, khối u caxinoit đường tiêu hóa, khối u đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor: GIST), bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư ruột non, hoặc bệnh ung thư trực tràng.

Các bệnh kết hợp với JAK có thể còn bao gồm các bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện của các thể đột biến JAK2 như các chất có ít nhất một đột biến ở vùng pseudo-kinaza (ví dụ, JAK2V617F); các thể đột biến JAK2 có ít nhất một sự đột biến ở bên ngoài vùng pseudo-kinaza; các thể đột biến JAK1; các thể đột biến JAK3; các thể đột biến thụ thể erythropoietin (erythropoietin receptor: EPOR); hoặc sự biểu hiện bị mất điều hòa của CRLF2.

Các bệnh kết hợp với JAK có thể còn bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy xương (myeloproliferative disorder: MPD) như bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia vera: PV), chứng tăng tiểu cầu tiên phát (essential thrombocythemia: ET), bệnh xơ hóa tủy xương với sự dị sản dạng tủy (myelofibrosis with myeloid metaplasia: MMM), bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát (primary myelofibrosis: PMF), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (chronic myelogenous leukemia: CML), bệnh bạch cầu đơn nhân tủy cấp (chronic myelomonocytic leukemia: CMML), hội chứng tăng tính ưa eosin (hypereosinophilic syndrome: HES), bệnh dưỡng bào toàn thân (systemic mast cell disease: SMCD), và các bệnh tương tự. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy xương là bệnh xơ hóa tủy xương (ví dụ, bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF) hoặc bệnh xơ hóa tủy xương sau khi mắc bệnh tăng hồng cầu vô căn/chứng tăng tiểu cầu tiên phát (post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis: Post-PV/ET MF)). Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy xương là bệnh xơ hóa tủy xương sau khi mắc chứng tăng tiểu cầu tiên phát (Post-ET). Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tủy xương là bệnh xơ hóa tủy xương sau khi mắc bệnh tăng hồng cầu vô căn (Post-PV MF).

Theo một số phương án, các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các tác dụng phụ ngoài da của các dược phẩm khác bằng cách sử dụng các dạng liều lượng theo sáng chế. Ví dụ, nhiều dược phẩm dẫn đến các phản ứng dị ứng không mong muốn mà có thể biểu thị dưới dạng ban viêm nang bã hoặc bệnh viêm da liên quan. Các dược phẩm ví dụ mà có các tác dụng phụ không mong muốn này bao gồm các thuốc chống ung thư như gefitinib, cetuximab, erlotinib, và các thuốc tương tự. Các dạng liều lượng theo sáng chế có thể được dùng trên toàn thân kết hợp với (ví dụ, đồng thời hoặc liên tiếp) dược phẩm có tác dụng phụ không mong muốn đối với da này.

Các bệnh kết hợp với JAK khác bao gồm chứng viêm và các bệnh viêm. Ví dụ về các bệnh viêm bao gồm bệnh sarcoit, các bệnh viêm ở mắt (ví dụ, viêm mống mắt, viêm màng mạch nhỏ, viêm củng mạc, viêm kết mạc, hoặc các bệnh có liên quan), các bệnh viêm ở 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 phổi bị tắc nghẽn mạn 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 mi mắt.

Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị các chấn thương tái chảy máu do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến sự thiếu máu cục bộ do viêm như bệnh đột quỵ hoặc ngừng tim. Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh do nội độc tố (ví dụ, các biến chứng sau khi phẫu thuật bắt cầu hoặc các tình trạng nội độc tố mạn tính góp phần vào chứng suy tim mạn tính). Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị chứng chán ăn, chứng bệnh suy mòn, hoặc chứng mệt mỏi như chứng bệnh mà do hoặc kết hợp với bệnh ung thư. Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị chứng tái phát hẹp (van tim), bệnh viêm cứng bì, hoặc bệnh xơ hóa. Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý kết hợp với chứng giảm oxy không khí thở vào hoặc chứng tăng bất thường số lượng tế bào hình sao như, ví dụ, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh ung thư, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Xem, ví dụ, 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 bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ

nội dung của chúng. Các chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer.

Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị các bệnh viêm khác như hội chứng phản ứng viêm toàn thân (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) và sốc nhiễm khuẩn.

Các dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị bệnh gút và chứng tăng kích cỡ tuyến tiền liệt do, ví dụ, chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Các bệnh kết hợp với JAK khác bao gồm các bệnh hủy xương như bệnh loãng xương, bệnh viêm xương khớp. Sự hủy xương có thể còn kết hợp với các tình trạng bệnh lý khác như tình trạng mất cân bằng hormon và/hoặc tình trạng sử dụng liệu pháp hormon, bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh sarcoit xương), hoặc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh u tủy). Mức giảm sự hủy xương nhờ sử dụng hợp chất có công thức I 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 dạng liều lượng được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị rối loạn khô mắt. Như được sử dụng ở đây, “rối loạn khô mắt” được dự tính là bao gồm các tình trạng bệnh được tổng kết trong báo cáo chính thức gần đây của Hội thảo về khô mắt (Dry Eye Workshop: DEWS), mà xác định khô mắt là “bệnh do nhiều yếu tố về nước mắt và bề mặt nhãn cầu mà dẫn đến các triệu chứng khó chịu, sự nhiễu loạn thị giác, và tính không ổn định của màng nước mắt có tiềm năng gây hại đến bề mặt nhãn cầu. Kèm theo nó là sự tăng nồng độ osmol của màng nước mắt và viêm bề mặt nhãn cầu.” 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, báo cáo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Theo một số phương án, rối loạn khô mắt được chọn từ chứng khô mắt do thiếu nước mắt (aqueous tear-deficient dry eye: ADDE) hoặc rối loạn khô mắt do bay hơi, hoặc các kết hợp thích hợp của chúng. Theo một số phương án, rối loạn khô mắt là chứng khô mắt do hội chứng Sjogren (Sjogren syndrome dry eye:

SSDE). Theo một số phương án, rối loạn khô mắt là chứng khô mắt không do hội chứng Sjogren (non-Sjogren syndrome dry eye: NSSDE).

Theo khía cạnh thêm nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm kết mạc, viêm màng mạch nhỏ (bao gồm viêm màng mạch nhỏ mạn tính), bệnh viêm màng mạch, bệnh viêm võng mạc, bệnh viêm thể mi, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm thượng củng mạc, hoặc bệnh viêm mộng mắt; điều trị chứng viêm hoặc đau có liên quan đến việc ghép giác mạc, LASIK (phẫu thuật giác mạc tại chỗ sử dụng tia laze: laser assisted in situ keratomileusis), thủ thuật cắt gọt giác mạc khúc xạ ánh sáng (photorefractive keratectomy), hoặc LASEK (phẫu thuật giác mạc dưới lớp biểu mô sử dụng tia laze: laser assisted sub-epithelial keratomileusis); ngăn chặn sự mất thị lực liên quan đến quá trình ghép giác mạc, LASIK, thủ thuật cắt gọt giác mạc khúc xạ ánh sáng, hoặc LASEK; hoặc ngăn chặn sự thải ghép ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng dạng liều lượng theo sáng chế.

Ngoài ra, các dạng liều lượng theo sáng chế, hoặc kết hợp với các chất ức chế JAK khác, như các chất được báo cáo trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/637,545, đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó, có thể được sử dụng để điều trị sự loạn chức năng hoặc suy hô hấp đi kèm với sự nhiễm virus, như bệnh cúm và SARS.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng liều lượng như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc rối loạn bất kỳ được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng dạng liều lượng như được mô tả theo phương án bất kỳ ở đây, để bào chế thuốc để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng liều lượng như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều biến JAK1. Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng dạng liều lượng như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc để sử dụng trong phương pháp điều biến JAK1.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cá thể” là người. Theo một số phương án, người này là người lớn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” đề cập đến một hoặc nhiều trong số (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc thể hiện tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là, ngăn chặn sự phát triển thêm của tình trạng bệnh lý và/hoặc triệu chứng này); và (2) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn này (tức là, làm đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng này) như làm giảm độ nặng của bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều được chất bổ sung như, ví dụ, các chất hóa trị liệu, các chất chống viêm, steroid, các chất ức chế miễn dịch, cũng như các chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK kinaza như, ví dụ, các chất được mô tả trong WO 2006/056399, đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó, hoặc các chất khác có thể được sử dụng kết hợp với các dạng liều lượng được mô tả ở đây để điều trị các bệnh kết hợp với JAK, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý. Một hoặc nhiều được chất bổ sung có thể được dùng cho bệnh nhân đồng thời hoặc liên tiếp.

Các hóa chất trị liệu làm ví dụ bao gồm các chất ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib), thalidomit, revlimit, và các chất hủy hoại ADN như melphalan, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin, và các chất tương tự.

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

Các chất ức chế Bcr-Abl làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của nó, thuộc loại và dạng 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 đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như được bộc lộ trong WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120, tất cả các đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Các chất ức chế RAF thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như được bộc lộ trong WO 00/09495 và WO 05/028444, cả hai đơn này đều được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Các chất ức chế FAK thích hợp ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như 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 đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều dạng liều lượng 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 lại imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều dạng liều lượng theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với hóa chất trị liệu để điều trị bệnh ung thư, như bệnh đa u tủy, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng đối với việc chỉ dùng mỗi hóa chất điều trị này, mà không làm tăng các tác động độc hại của nó. Ví dụ về các được chất bổ sung được sử dụng để điều trị bệnh đa u tủy, ví dụ, có thể bao gồm, mà không giới hạn ở, melphalan, melphalan cộng với prednison [MP], doxorubicin, dexamethason, và Velcade (bortezomib). Các chất bổ sung khác được sử dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy bao gồm các chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK kinaza. Các tác dụng bổ sung hoặc tác dụng hiệp đồng là kết quả mong muốn của việc kết hợp dạng liều lượng theo sáng chế với chất bổ sung. Hơn nữa, tính kháng của các tế bào bệnh đa u tủy đối với các chất như dexamethason có thể được xoay chuyển ngược lại khi điều trị cùng với dạng liều lượng theo sáng chế. Các chất này có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế thành dạng liều lượng đơn hoặc dạng liều lượng liên tục, hoặc các chất này có thể được dùng đồng thời hoặc liên tiếp dưới dạng các dạng liều lượng riêng rẽ.

Theo một số phương án, corticosteroid như dexamethason được dùng cho bệnh nhân kết hợp với dạng liều lượng theo sáng chế, trong đó dexamethason được dùng từng đợt trái với việc dùng liên tục.

Theo một số phương án thêm nữa, các kết hợp của một hoặc nhiều chất ức chế JAK theo sáng chế với các chất điều trị khác có thể được dùng cho bệnh nhân trước, trong, và/hoặc sau khi ghép tủy xương hoặc ghép tế bào mầm.

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

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

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

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (Holles Labs), Civamit (Opko), natri hyaluronat (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), cyclosporin (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosteron, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet natri (Senju-Ista), gefarnat (Santen), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), cevilemin, doxycyclin (ALTY-0501, Alacrity), minocyclin, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), cyclosporin A (Nova22007, Novagali), oxytetracyclin (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-oxolan-2-carbamyl, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 hoặc LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazon (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipit (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonat, rituximab, diquafosol tetranatri (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxychloroquin, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabin, oxaliplatin, L-asparaginaza, hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là chất chống tạo mạch, chất chủ vận tiết axetylcholin, chất điều biến thụ thể TRP-1, chất phong bế kênh canxi,

chất lợi tiết chất nhầy, chất kích thích MUC1, chất ức chế calcineurin, 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 Bcr-Abl kinaza, chất ức chế Flt-3 kinaza, chất ức chế RAF kinaza, và chất ức chế FAK kinaza như, ví dụ, các chất được bộc lộ trong WO 2006/056399, đơn này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là dẫn xuất tetracyclin (ví dụ, minoxycyclin hoặc doxycyclin). Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung liên kết với FKBP12.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là chất alkyl hóa hoặc chất liên kết ngang ADN; chất chống chuyển hóa/khử methyl hóa (ví dụ, 5-fluorouraxil, capecitabin hoặc azacitidin); liệu pháp chống hormon (ví dụ, các chất đối kháng thụ thể hormon, SERM, hoặc chất ức chế aromataza); chất ức chế gián phân (ví dụ vincristin hoặc paclitaxel); chất ức chế topoisomeraza (I hoặc II) (ví dụ mitoxantron và irinotecan); chất gây cảm ứng quá trình tế bào chết theo chương trình (ví dụ ABT-737); liệu pháp axit nucleic (ví dụ ARN đối nghĩa hoặc ARN thông tin); các phối tử thụ thể nhân (ví dụ, các chất chủ vận và/hoặc các chất đối kháng: axit retinoic đồng phân trans toàn bộ hoặc bexaroten); các chất hướng đích biểu sinh như các chất ức chế histon deacetylaza (ví dụ vorinostat), các chất hypomethyl hóa (ví dụ decitabin); các chất điều hòa độ ổn định của protein như các chất ức chế Hsp90, ubiquitin và/hoặc các phân tử liên hợp hoặc khử liên hợp giống ubiquitin; hoặc chất ức chế EGFR (erlotinib).

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là thuốc nhỏ giọt làm dịu viêm ở mắt (còn được biết là “nước mắt nhân tạo”), mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chế phẩm chứa rượu polyvinyl, hydroxypropyl methylxenluloza, glyxerin, polyetylen glycol (ví dụ PEG400), hoặc carboxymethyl xenluloza. Nước mắt nhân tạo có thể giúp điều trị chứng khô mắt bằng cách bù đắp cho sự giảm của độ ẩm và khả năng làm trơn của màng nước mắt. Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là chất tiêu nhầy, như N-axetyl-xystein, mà có thể tương tác với các mucoprotein và, do đó, làm giảm độ nhớt của màng nước mắt.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung bao gồm các chất kháng sinh, chất kháng virus, chất kháng nấm, chất gây tê, chất chống viêm bao gồm chất chống

viêm steroid và chất chống viêm không steroid, và chất chống dị ứng. Ví dụ về các thuốc thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; các floquinolon như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphthyridin; sulfonamid; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; bacitracin; vancomycin; tetracyclin; rifampin và các dẫn xuất của nó (“rifampins”); xycloserin; beta-lactam; cephalosporin; amphotericin; fluconazol; flucytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamin; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc chất kháng sinh azalit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Cần hiểu rõ thêm rằng các dấu hiệu nhất định của sáng chế, mà để cho rõ ràng, được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất dưới dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (như thể rằng các phương án nêu trong bản mô tả được viết dưới dạng nhiều điểm phụ thuộc).

Ví dụ 1. Bào chế các dược phẩm giải phóng kéo dài

Các viên nén giải phóng kéo dài được bào chế cùng với tá dược với lượng được thể hiện trong bảng dưới đây. Phương thức A được sử dụng đối với các viên nén SR1, phương thức B được sử dụng đối với các viên nén SR2, phương thức C được sử dụng đối với các viên nén SR3 và các viên nén SR 25mg, và phương thức D được sử dụng đối với các viên nén SR4.

Phương thức A:

Bước 1. Thực hiện sàng một cách riêng rẽ muối của hợp chất có công thức I với axit adipic, xenluloza vi tinh thể, các hypromeloz (Methocel K100 LV và Methocel K4M), và lactoza monohydrat.

Bước 2. Chuyển nguyên liệu đã được sàng thu được từ bước 1 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 3. Chuyển hỗn hợp đảo trộn thu được từ bước 2 vào máy tạo hạt thích hợp và trộn.

Bước 4. Bỏ sung nước tinh khiết trong khi trộn.

Bước 5. Chuyển các hạt thu được từ bước 4 vào máy sấy thích hợp và sấy khô cho đến khi LOD (tổn thất do sấy khô: loss on drying) nhỏ hơn 3%.

Bước 6. Sàng các hạt thu được từ bước 5.

Bước 7. Trộn magie stearat đã được sàng với các hạt thu được ở bước 6 trong máy đảo trộn thích hợp.

Bước 8. Nén hỗn hợp đảo trộn cuối cùng ở bước 7 trên máy nén bàn quay thích hợp.

Phương thức B:

Bước 1. Thực hiện sàng một cách riêng rẽ muối của hợp chất có công thức I với axit adipic, xenluloza vi tinh thể, hypromeloza và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ.

Bước 2. Chuyển nguyên liệu đã được sàng thu được từ bước 1 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 3. Chuyển hỗn hợp đảo trộn thu được từ bước 2 vào máy tạo hạt thích hợp và trộn.

Bước 4. Bỏ sung nước tinh khiết trong khi trộn.

Bước 5. Chuyển các hạt thu được từ bước 4 vào máy sấy thích hợp và sấy khô cho đến khi LOD nhỏ hơn 3%.

Bước 6. Sàng các hạt thu được từ bước 5.

Bước 7. Thực hiện sàng một cách riêng rẽ polyox, hydroxytoluen được butyl hóa và silicon dioxit keo.

Bước 8. Chuyển các hạt thu được từ bước 6 và nguyên liệu thu được từ bước 7 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 9. Bỏ sung magie stearat đã được sàng vào nguyên liệu thu được từ bước 8 và tiếp tục đảo trộn.

Bước 10. Nén hỗn hợp đảo trộn cuối cùng thu được từ bước 9 trên máy nén bàn quay thích hợp.

Phương thức C:

Bước 1. Thực hiện sàng một cách riêng rẽ lactoza monohidrat, muối của hợp chất có công thức I với axit adipic, xenluloza vi tinh thể và hypromeloza qua sàng thích hợp.

Bước 2. Chuyển nguyên liệu đã được sàng thu được từ bước 1 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 3. Chuyển hỗn hợp đảo trộn thu được từ bước 2 vào máy tạo hạt thích hợp và trộn.

Bước 4. Bổ sung nước tinh khiết trong khi trộn.

Bước 5. Sàng các hạt ướt qua sàng thích hợp.

Bước 6. Chuyển các hạt thu được từ bước 5 vào máy sấy thích hợp và sấy khô cho đến khi LOD nhỏ hơn 3%.

Bước 7. Nghiền các hạt thu được từ bước 6.

Bước 8. Trộn magie stearat đã được sàng với các hạt thu được từ bước 7 trong máy đảo trộn thích hợp.

Bước 9. Nén hỗn hợp đảo trộn cuối cùng thu được từ bước 8 trên máy nén bàn quay thích hợp.

Phương thức D:

Bước 1. Thực hiện sàng một cách riêng rẽ tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, muối của hợp chất có công thức I với axit adipic, hypromeloza, và một phần xenluloza vi tinh thể cần thiết qua sàng thích hợp.

Bước 2. Chuyển nguyên liệu đã được sàng thu được từ bước 1 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 3. Chuyển hỗn hợp đảo trộn thu được từ bước 2 vào máy tạo hạt thích hợp và trộn.

Bước 4. Bổ sung nước tinh khiết trong khi trộn.

Bước 5. Sàng các hạt ướt qua sàng thích hợp.

Bước 6. Chuyển các hạt thu được từ bước 5 vào máy sấy thích hợp và sấy khô cho đến khi LOD nhỏ hơn 3%.

Bước 7. Nghiền các hạt thu được từ bước 6.

Bước 8. Thực hiện sàng phần còn lại của xenluloza vi tinh thể và một nửa lượng natri bicarbonat.

Bước 9. Chuyển các hạt đã được nghiền thu được từ bước 7 và các nguyên liệu đã được sàng thu được từ bước 8 vào máy đảo trộn thích hợp và trộn.

Bước 10. Thực hiện sàng phần còn lại của natri bicarbonat và trộn với hỗn hợp đảo trộn ở bước 9.

Bước 11. Sàng magie stearat và trộn với hỗn hợp đảo trộn ở bước 10.

Bước 12. Nén hỗn hợp đảo trộn cuối cùng thu được từ bước 11 trên máy nén bàn quay thích hợp.

SR1: Thành phần của viên nén giải phóng kéo dài 100mg

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic ^a	Hoạt chất	126,42 ^a	21,1
Xenluloza vi tinh thể	Chất độn	60,0	10,0
Hypromelozơ (Methocel K100LV)	Điều chỉnh sự giải phóng	60,0	10,0
Hypromelozơ (Methocel K4M)	Điều chỉnh sự giải phóng	60,0	10,0
Lactoza monohydrat	Chất độn	290,58	48,4
Magie stearat ^b	Chất làm trơn	3,0	0,5
Nước tinh khiết ^c	Chất lỏng để tạo hạt	vừa đủ	--
Tổng cộng		600,0	100

a Hệ số chuyển hóa từ muối adipat thành bazơ tự do là 0,7911

b Được bổ sung sau khi tạo hạt

c Được loại bỏ trong quá trình xử lý

SR2: Thành phần của viên nén giải phóng kéo dài 100mg

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic ^a	Hoạt chất	126,4 ^a	21,1
Xenluloza vi tinh thể	Chất độn	180,0	30,0
Hypromelozơ (Methocel K100LV)	Chất kết dính	6,0	1,0
Polyetylen Oxit (Polyox WRS 1105) ^b	Điều chỉnh sự giải phóng	180,0	30,0
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	101,6	16,9
Silicon dioxit keo ^b	Chất làm trượt	3,0	0,5
Hydroxytoluen được butyl hóa ^b	Chất chống oxy hóa	0,012	0,002
Magie stearat ^b	Chất làm trơn	3,0	0,5
Nước tinh khiết ^c	Chất lỏng để tạo hạt	vừa đủ	--
Tổng cộng		600,0	100,0

^a Hệ số chuyển hóa từ muối adipat thành bazơ tự do là 0,7911^b Được bổ sung sau khi tạo hạt^c Được loại bỏ trong quá trình xử lý

SR3 (100mg): Thành phần của viên nén giải phóng kéo dài 100mg

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic ^a	Hoạt chất	126,4 ^a	21,1
Xenluloza vi tinh thể	Chất độn	108,0	18,0

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Hypromeloza (Methocel K100LV)	Điều chỉnh sự giải phóng	42,0	7,0
Hypromeloza (Methocel K4M)	Điều chỉnh sự giải phóng	30,0	5,0
Lactosa monohydrat	Chất độn	290,6	48,4
Magie stearat ^b	Chất làm trơn	3,0	0,5
Nước tinh khiết ^c	Chất lỏng để tạo hạt	vừa đủ	--
Tổng cộng		600,0	100,0

a Hệ số chuyển hóa từ muối adipat thành bazo tự do là 0,7911

b Được bổ sung sau khi tạo hạt

c Được loại bỏ trong quá trình xử lý

SR4: Thành phần của viên nén giải phóng kéo dài 100mg

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic ^a	Hoạt chất	126,4 ^a	21,1
Xenluloza vi tinh thể ^d	Chất độn	104,6	17,4
Hypromeloza (Methocel K100LV)	Điều chỉnh sự giải phóng	210,0	35,0
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	60,0	10,0
Natri bicarbonat ^b	Trợ nổi trong dạ dày	96,0	16,0
Magie stearat ^b	Chất làm trơn	3,0	0,5
Nước tinh khiết ^c	Chất lỏng để tạo hạt	vừa đủ	--

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Tổng cộng		600,0	100,0

a Hệ số chuyển hóa từ muối adipat thành bazơ tự do là 0,7911

b Được bổ sung sau khi tạo hạt

c Được loại bỏ trong quá trình xử lý

d Được bổ sung một phần trước khi tạo hạt và bổ sung một phần sau khi tạo hạt

25mg SR: Thành phần của viên nén giải phóng kéo dài 25mg

Thành phần	Chức năng	Trọng lượng (mg/viên nén)	Thành phần phần trăm (% trọng lượng)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic ^a	Hoạt chất	31,6 ^a	12,6
Xenluloza vi tinh thể	Chất độn	105,0	42,0
Hypromelozơ, (Methocel K100LV)	Điều chỉnh sự giải phóng	25,0	10,0
Hypromelozơ, (Methocel K4M)	Điều chỉnh sự giải phóng	25,0	10,0
Lactozơ monohydrat	Chất độn	62,15	24,9
Magie stearat ^b	Chất làm trơn	1,25	0,5
Nước tinh khiết ^c	Chất lỏng để tạo hạt	vừa đủ	--
Tổng cộng		250	100,0

a Hệ số chuyển hóa từ muối adipat thành bazơ tự do là 0,7911

b Được bổ sung sau khi tạo hạt

c Được loại bỏ trong quá trình xử lý

Ví dụ 2. Bào chế dược phẩm giải phóng nhanh (IR: immediate release) chứa hợp chất có công thức I

Dược phẩm IR được sử dụng trong các thử nghiệm trong Ví dụ 3 được bào chế dưới dạng viên nang 50mg với thành phần được thể hiện trong bảng dưới đây theo Phương thức E dưới đây.

Phương thức E:

Bước 1. Trộn sơ bộ một lượng cần thiết của muối của hợp chất có công thức I với axit adipic và một lượng gần tương đương của xenluloza vi tinh thể được silic hóa (silicified microcrystalline cellulose: SMCC).

Bước 2. Cho hỗn hợp thu được ở bước 1 qua sàng thích hợp (ví dụ, sàng có cỡ lỗ 40).

Bước 3. Sàng phần SMCC còn lại qua sàng giống như sàng được sử dụng ở Bước 2.

Bước 4. Đảo trộn SMCC đã được sàng thu được từ bước 3 cùng với hỗn hợp thu được từ bước 2 trong máy đảo trộn thích hợp (ví dụ máy đảo trộn Turbula) trong khoảng 5 phút.

Bước 5. Nạp hỗn hợp đảo trộn này vào các viên nang đến mức trọng lượng nạp mong muốn.

Thành phần	Thành phần trọng lượng (%)	Lượng tính cho mỗi đơn vị (mg)
Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic	35,11	63,20*
Xenluloza vi tinh thể được silic hóa, NF (Prosolv SMCC HD 90)	64,89	116,80
Tổng cộng	100,00%	180,00
Vỏ nang số 2, Gelatin cứng, Trắng cản quang	Không xác định	1 vỏ

* Muối của hợp chất có công thức I với axit adipic có hệ số chuyển hóa muối là 0,7911

Ví dụ 3. Thử nghiệm độ sinh khả dụng tương đối của các dạng liều lượng giải phóng kéo dài

Tổng số 72 đối tượng là người lớn khỏe mạnh được nhóm thành 6 nhóm (12 đối tượng mỗi nhóm) và được chọn ngẫu nhiên các trình tự điều trị trong mỗi nhóm

theo lịch ngẫu nhiên hóa. Tất cả các việc điều trị là dùng liều đơn chứa hợp chất có công thức I. Có một kỳ xả 7 ngày giữa các kỳ điều trị.

Các dược phẩm SR1, SR2, SR3, và SR4 lần lượt được đánh giá trong nhóm 1, nhóm 2, nhóm 3, và nhóm 4 (xem ví dụ 1 đối với SR1, SR2, SR3, SR4, và viên nén SR 25mg được sử dụng trong thử nghiệm). Các đối tượng được nhận phương pháp điều trị IR và SR theo thiết kế đồ tuyến 3 chiều:

Phương án điều trị A: 300mg ($6 \times$ viên nang 50mg) dược phẩm IR chứa hợp chất có công thức I được dùng qua đường miệng sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất là 10 giờ.

Phương án điều trị B: 300mg ($3 \times$ viên nén 100mg) dược phẩm SR chứa hợp chất có công thức I được dùng qua đường miệng sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất là 10 giờ.

Phương án điều trị C: 300mg ($3 \times$ viên nén 100mg) dược phẩm SR chứa hợp chất có công thức I được dùng qua đường miệng sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao.

Các đối tượng ở nhóm 5 được nhận các phương pháp điều trị dưới đây theo thiết kế đồ tuyến 2 chiều:

Phương án điều trị A: 300mg ($3 \times$ viên nén 100mg chứa hợp chất có công thức I) SR3 được dùng qua đường miệng sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất là 10 giờ.

Phương án điều trị B: 300mg ($3 \times$ viên nén 100mg chứa hợp chất có công thức I) SR3 được dùng qua đường miệng sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình.

Các đối tượng ở nhóm 6 được nhận các phương pháp điều trị dưới đây theo thiết kế đồ tuyến 3 chiều:

Phương án điều trị A: 50mg ($2 \times$ viên nén 25mg chứa hợp chất có công thức I (viên nén SR 25mg từ ví dụ 1)) được dùng qua đường miệng sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất là 10 giờ.

Phương án điều trị B: 50mg ($2 \times$ viên nén 25mg chứa hợp chất có công thức I (viên nén SR 25mg từ ví dụ 1)) được dùng qua đường miệng sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao.

Phương án điều trị C: 100mg ($1 \times$ viên nén 100mg) SR3 được dùng qua đường miệng sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất là 10 giờ.

Các mẫu máu để xác định nồng độ của hợp chất có công thức I trong huyết tương được thu gom bằng cách sử dụng các ống Vacutainer® (K2EDTA) nắp màu tím ở thời điểm 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, và 48 giờ sau khi dùng liều.

Các mẫu huyết tương được phân tích bằng phương pháp đã được phê duyệt, GLP, LC/MS/MS với khoảng tuyến tính 5,0 đến 5000nM. Bảng 1 tổng kết độ chính xác và rõ ràng (CV%) của các mẫu kiểm soát chất lượng thử nghiệm trong quá trình phân tích các mẫu huyết tương từ thử nghiệm này.

Bảng 1: Độ chính xác và độ đúng đắn của các mẫu kiểm soát chất lượng thử nghiệm huyết tương

	Kiểm soát chất lượng thấp			Kiểm soát chất lượng trung bình			Kiểm soát chất lượng cao		
Chất phân tích (Đơn vị)	Theo	Độ chính xác	CV %	Theo	Độ chính xác	CV %	Theo	Độ chính xác	CV %
Hợp chất có công thức I	15,0	99,0%	4,6%	250	101%	4,2%	4000	99,5%	2,2%

CV% = hệ số biến thiên tính theo phần trăm (CV: coefficient of variability); QC = kiểm soát chất lượng; Theo = nồng độ lý thuyết hoặc nồng độ danh nghĩa.

Để phân tích dược động học, các thời điểm thu gom mẫu thực tế được sử dụng. Đối với mẫu bất kỳ để nhớ thời điểm thu gom thực tế, sử dụng thời gian đã lên lịch trình với điều kiện là không có sai lệch phương thức được ghi lại đối với việc thu gom các mẫu này.

Các phương pháp dược động học không khoan vùng chuẩn được sử dụng để phân tích số liệu cho nồng độ hợp chất có công thức trong huyết tương sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin phiên bản 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain

View, CA). Do đó, $C_{\max}$ và $T_{\max}$ được lấy trực tiếp từ số liệu nồng độ huyết tương quan sát được. Hằng số tốc độ phân phối pha cuối cùng (λ_z) được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính log đối với số liệu nồng độ trong pha phân phối cuối cùng, và $t_{1/2}$ được ước tính là $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} được ước tính bằng cách sử dụng công thức hình thang tuyến tính đối với trường hợp nồng độ tăng và công thức log-hình thang đối với trường hợp nồng độ giảm, và $AUC_{0-\infty}$ tổng cộng được tính là $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Mức thanh thải liều qua đường miệng (CL/F) được ước tính là $\text{Liều}/AUC_{0-\infty}$, và thể tích phân bố ở pha cuối cùng (V_z/F) được ước tính là $\text{Liều}/[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Các trị số AUC và $C_{\max}$ đã được biến đổi logarit (sau quá trình chuẩn hóa liều, nếu các liều là khác nhau) được so sánh giữa phương án điều trị dùng liều lúc nhin ăn và phương án điều trị dùng liều lúc ăn, và giữa phương án điều trị dùng liều SR và phương án điều trị dùng liều IR, sử dụng ANOVA đồ tuyến (yếu tố cố định = phương pháp điều trị, trình tự và thời gian, tác động ngẫu nhiên = đối tượng (trình tự)). Các tỷ số trung bình nhân được điều chỉnh của $C_{\max}$ và AUC giữa các phương pháp điều trị (tham chiếu = IR hoặc dùng SR lúc nhin ăn) và các khoảng tin cậy 90% tương ứng (confidence interval: CI) được xác định. Ngoài ra, sự tương quan giữa tác dụng của thực phẩm của việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao quan sát được đối với $AUC_{0-\infty}$ và độ sinh khả dụng tương đối của các dược phẩm SR (so với viên nang IR) cũng được khảo sát bằng biểu đồ điểm phân vị sử dụng số liệu từ tất cả các đối tượng mà đã hoàn thành phương án điều trị A, B, và C trong các nhóm từ 1 đến 4. Việc phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin phiên bản 6.0.

FIG.1 thể hiện các nồng độ của hợp chất có công thức I trong huyết tương (trị số trung bình $\pm$ SE) (SE: standard error, sai số chuẩn) đối với các đối tượng ở các nhóm từ 1 đến 4 tuân theo phương án điều trị A (dùng 300mg IR trong tình trạng nhin ăn), phương án điều trị B (dùng 300mg SR trong tình trạng nhin ăn), và phương án điều trị C (dùng 300mg SR với việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao). FIG.2 so sánh tác dụng của việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao và việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình đối với profin được động học trung bình sau khi dùng liều đơn 300mg ($3 \times 100\text{mg}$) các viên nén SR3

chứa hợp chất có công thức I. FIG.3 thể hiện các nồng độ của hợp chất có công thức I trong huyết tương (trị số trung bình $\pm$ SE) đối với các đối tượng ở nhóm 6 tuân theo phương án điều trị A (dùng $2 \times$ viên nén SR 25mg trong tình trạng nhịn ăn), phương án điều trị B (dùng $2 \times$ viên nén SR 25mg cùng với việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao), và phương án điều trị C (dùng $1 \times$ 100mg SR3 trong tình trạng nhịn ăn).

Các bảng 2A, 2B, 3A và 3B tổng kết các thông số dược động học trung bình đối với các đối tượng ở các nhóm từ 1 đến 4, độ sinh khả dụng tương đối (tham chiếu = viên nang IR) và tác dụng của thực phẩm (việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao) đối với các viên nén SR1-SR4 hàm lượng 100mg. Bảng 4A và 4B tổng kết các thông số dược động học trung bình đối với các đối tượng ở nhóm 5, và tác dụng của thực phẩm (việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình) đối với viên nén SR3 hàm lượng 100mg. Bảng 5A và 5B tổng kết các thông số dược động học trung bình đối với các đối tượng ở nhóm 6, độ sinh khả dụng tương đối được chuẩn hóa theo liều (tham chiếu = viên nén SR3 100mg), và tác dụng của thực phẩm (việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao) đối với viên nén SR 25mg.

Bảng 2A

Nhóm/Phương pháp điều trị	n	C _{max} (μ M)	T _{max} (giờ)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (giờ)
Nhóm 1					
300mg IR (nhịn ăn)	12	2,29 $\pm$ 0,50 2,24	1,0 (0,50- 2,0)	197 $\pm$ 147 159	2,0 $\pm$ 0,27 2,0
300mg SR1 (nhịn ăn)	12	0,341 $\pm$ 0,13 0,317	1,3 (0,50- 3,0)	13,2 $\pm$ 7,8 11,6	9,2 $\pm$ 4,5 8,3
300mg SR1 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	12	0,610 $\pm$ 0,14 0,595	4,0 (2,0-8,0)	18,0 $\pm$ 6,4 16,8	3,2 $\pm$ 1,4 3,0
Nhóm 2					
300mg IR (nhịn ăn)	12	2,05 $\pm$ 0,67 1,92	1,0 (0,50- 3,0)	130 $\pm$ 72,9 112	2,1 $\pm$ 0,34 2,1
300mg SR2	12	0,191 $\pm$	2,5	11,4 $\pm$ 9,9	11 $\pm$ 8,4

(nhịn ăn)		0,10 0,172	(1,0-4,0)	8,60	9,23
300mg SR2 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	12	0,470 ± 0,16 0,443	6,0 (1,5-6,0)	11,0 ± 4,0 10,4	3,5 ± 2,6 3,0
Nhóm 3					
300mg IR (nhịn ăn)	11	2,35 ± 0,41 2,31	1,0 (0,50- 2,0)	136 ± 70,8 120	2,2 ± 0,53 2,2
300mg SR3 (nhịn ăn)	11	0,553 ± 0,24 0,502	1,5 (0,50- 3,0)	22,9 ± 13,4 19,3	9,8 ± 8,5 7,2
300mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	12	1,05 ± 0,47 0,968	4,0 (1,5-8,0)	34,9 ± 15,8 30,8	3,3 ± 1,2 3,1
Nhóm 4					
300mg IR (nhịn ăn)	12	2,94 ± 0,98 2,78	1,0 (0,25- 1,5)	170 ± 58,6 162	2,1 ± 0,58 2,1
300mg SR4 (nhịn ăn)	12	0,321 ± 0,27 0,249	2,0 (1,5-8,1)	10,3 ± 6,0 8,92	7,3 ± 5,3 6,0
300mg SR4 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	12	0,549 ± 0,28 0,481	4,0 (2,0-16)	12,8 ± 14,8 6,06	4,9 ± 2,6 4,4

Bảng 2B

Nhóm/Phương pháp điều trị	AUC _{0-t} (μM*giờ)	AUC _{0-∞} (μM*giờ)	CL/F (L/giờ)
Nhóm 1			
300mg IR (nhịn ăn)	4,43 ± 1,00 4,33	4,45 ± 1,00 4,35	127 ± 27,1 124
300mg SR1 (nhịn ăn)	1,55 ± 0,54 1,47	1,65 ± 0,54 1,57	359 ± 106 345
300mg SR1	2,88 ±	2,91 ± 0,65	194 ± 39,9

(được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	0,65 2,82	2,85	190
--	--------------	------	-----

Nhóm 2

300mg IR (nhịn ăn)	4,45 ± 1,36 4,24	4,47 ± 1,36 4,27	134 ± 50,1 127
300mg SR2 (nhịn ăn)	1,00 ± 037 0,95	1,17 ± 0,43 1,11	510 ± 148 488
300mg SR2 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	2,48 ± 0,70 2,38	2,52 ± 0,72 2,42	235 ± 83,5 224

Nhóm 3

300mg IR (nhịn ăn)	5,00 ± 1,33 4,83	5,03 ± 1,34 4,87	115 ± 32,4 111
300mg SR3 (nhịn ăn)	2,28 ± 0,71 2,17	2,39 ± 0,70 2,29	248 ± 82,8 236
300mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	3,55 ± 1,13 3,40	3,59 ± 1,13 3,44	165 ± 50,2 158

Nhóm 4

300mg IR (nhịn ăn)	5,23 ± 2,16 4,88	5,25 ± 2,15 4,90	117 ± 39,8 111
300mg SR4 (nhịn ăn)	1,61 ± 1,23 1,31	1,70 ± 1,25 1,40	456 ± 259 387
300mg SR4 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	3,00 ± 1,17 2,78	3,13 ± 1,20 2,92	200 ± 80,0 186

Bảng 3A

Nhóm/Phương pháp điều trị	C _{max} (μM)	T _{max} (giờ)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (giờ)
SR1 nhịn ăn so với IR	14,2% (11,4%-17,5%)			
SR1 được ăn so với nhịn ăn	188% (152%-232%)			
SR2 nhịn ăn so với IR	8,9% (6,7%-11,9%)			
SR2 được ăn so với nhịn ăn	258% (193%-344%)			
SR3 nhịn ăn so với IR	22,3% (17,4%-28,6%)			
SR3 được ăn so với nhịn ăn	191% (150%-244%)			
SR4 nhịn ăn so với IR	9,0% (6,8%-11,9%)			
SR4 được ăn so với nhịn ăn	193% (146%-256%)			

Các thông số dược động học là trị số trung bình ± SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ T_{max}, trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

Bảng 3B

Nhóm/Phương pháp điều trị	AUC _{0-t} (μM*giờ)	AUC _{0-∞} (μM*giờ)	CL/F (L/giờ)
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và các khoảng tin cậy 90%			
SR1 nhịn ăn so với IR	34,1% (31,3%-37,0%)	36,1% (33,3%-39,2%)	
SR1 được ăn so với nhịn ăn	191% (176%-208%)	181% (167%-196%)	
SR2 nhịn ăn so với IR	22,4% (18,3%-27,4%)	26,0% (21,6%-31,3%)	
SR2 được ăn so với nhịn ăn	250% (204%-306%)	218% (181%-262%)	
SR3 nhịn ăn so với IR	45,4% (39,6%-52,0%)	47,5% (41,9%-53,9%)	

SR3 được ăn so với nhịn ăn	151% (132%-173%)	145% (128%-164%)
SR4 nhịn ăn so với IR	26,9% (21,6%-33,4%)	28,5% (23,2%-35,1%)
SR4 được ăn so với nhịn ăn	213% (171%-264%)	215% (172%-268%)

Các thông số được động học là trị số trung bình $\pm$ SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ $T_{\max}$, trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

Bảng 4A

Nhóm/Phương án điều trị	n	C _{max} (μM)	T _{max} (giờ)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (giờ)
Nhóm 5					
300mg SR3 (nhịn ăn)	12	0,619 ± 0,41 0,523	1,75 (0,50-4,0)	22,8 ± 16,7 17,8	7,7 ± 5,2 6,2
300mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình)	12	0,875 ± 0,47 0,764	2,5 (1,5-6,0)	40,6 ± 22,7 31,2	3,6 ± 2,0 3,3
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và khoảng tin cậy 90%					
SR3 được ăn so với nhịn ăn		146% (105%-202%)			

Các thông số dược động học là trị số trung bình ± SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ T_{max}, trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

Bảng 4B

Nhóm/Phương án điều trị	AUC _{0-t} (μM*giờ)	AUC _{0-∞} (μM*giờ)	CL/F (L/giờ)
Nhóm 5			
300mg SR3 (nhịn ăn)	2,46 ± 1,13 2,23	2,58 ± 1,12 2,36	251 ± 105 230
300mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình)	2,98 ± 1,34 2,72	3,02 ± 1,35 2,76	215 ± 94,2 196
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và khoảng tin cậy 90%			
SR3 được ăn so với nhịn ăn	122% (102%-146%)	117% (99,9%-137%)	

Các thông số dược động học là trị số trung bình ± SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ T_{max}, trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

Bảng 5A

Nhóm/Phương án điều trị	n	C _{max} (nM)	T _{max} (giờ)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (giờ)
Nhóm 6					
2 × 25mg SR3 (nhịn ăn)	12	55,1 ± 30,3 48,0	1,3 (0,50-4,0)	NR	4,0 ± 2,6 3,4
2 × 25mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	12	80,3 ± 27,3 76,7	3,0 (1,5-6,0)	NR	2,2 ± 0,4 2,2
1 × 100mg SR3 (nhịn ăn)	11	174 ± 69,5 161	1,8 (0,50-4,0)	NR	3,0 ± 1,3 2,7
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và khoảng tin cậy 90%					
2 × 25mg SR3 được ăn so với nhịn ăn		160% (129%-199%)			
2 × 25mg SR3 so với 1 × 100mg SR3 (nhịn ăn)		58,7% ⁱ⁾ (46,9%-73,5%)			

NC = không được tính do các số có nghĩa T_{last} không cân xứng trong các đối tượng giữa các phương án điều trị; NR = không được báo cáo vì các số có nghĩa của trị số C_{12h} là BQL.

Các thông số dược động học là trị số trung bình ± SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ T_{max}, trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

ⁱ⁾ So sánh thống kê được chuẩn hóa theo liều.

Bảng 5B

Nhóm/Phương án điều trị	AUC _{0-t} (nM*giờ)	AUC _{0-∞} (nM*giờ)	CL/F (L/giờ)
Nhóm 6			
2 × 25mg SR3 (nhịn ăn)	205 ± 103 183	243 ± 99,9 226	429 ± 167 400
2 × 25mg SR3 (được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao)	333 ± 104 319	376 ± 94,6 366	253 ± 57,7 247
1 × 100mg SR3 (nhịn ăn)	671 ± 230 639	704 ± 230 673	280 ± 81,5 268
Độ sinh khả dụng tương đối trung bình nhân và khoảng tin cậy 90%			

2 × 25mg SR3 được ăn so với nhin ăn	174% (150%-202%)	158% (138%-182%)
2 × 25mg SR3 so với 1 × 100mg SR3 (nhin ăn)	NC	66,1% ⁱ⁾ (57,5%-75,9%)

NC = không được tính do các số có nghĩa T_{last} không cân xứng trong các đối tượng giữa các phương án điều trị; NR = không được báo cáo vì các số có nghĩa của các trị số C_{12h} là BQL.

Các thông số động học là trị số trung bình $\pm$ SD và trị số trung bình nhân ngoại trừ T_{max} , trong đó trị số trung bình (khoảng tin cậy 90%) được báo cáo.

ⁱ⁾ So sánh thống kê được chuẩn hóa theo liều.

Các profin được động học trung bình tuân theo việc dùng liều đơn viên nang IR 300mg khi nhin ăn là tương tự nhau trong các đối tượng ở các nhóm từ 1 đến 4 (FIG.1). So với việc dùng được phẩm IR, việc tuân theo chế độ dùng liều đơn các được phẩm SR1-SR4 (3 × viên nén 100mg) khi nhin ăn cho thấy các trị số T_{max} trung bình trong huyết tương quan sát được được kéo dài vừa phải (khoảng 0,3 đến 1,5 giờ) với trị số C_{max} trung bình giảm đáng kể (cận trên với khoảng tin cậy 90% của các tỷ số C_{max} trung bình nhân là $< 30\%$), điều này gợi ý rằng có sự giảm tốc độ hấp thu hợp chất có công thức I đối với các viên nén SR. $t_{1/2}$ phân phối trung bình biểu kiến quan sát được ở pha cuối cùng là dài hơn đáng kể, nằm trong khoảng từ 7,3 đến 11 giờ đối với SR1-SR4, so với khoảng 2 giờ đối với viên nang IR, điều này thể hiện rằng sự thải trừ toàn thân của hợp chất có công thức I dường như là được hạn chế tốc độ do sự hấp thu nó, sự thải trừ này được kéo dài trong pha phân phối cuối cùng. Do kết quả là C_{max} thấp hơn và $t_{1/2}$ phân phối dài hơn nên tỷ số C_{max}/C_{12h} thấp hơn đáng kể đối với các viên nén SR so với viên nang IR trên cùng các đối tượng thử nghiệm. Tỷ số C_{max}/C_{12h} trung bình nhân lần lượt gấp 11,6, 8,6, 19,3, và 8,9 lần đối với các viên nén SR1, SR2, SR3, và SR4, so với gấp 112 đến 162 lần đối với các viên nang IR được dùng trong tình trạng nhin ăn.

Đối với việc dùng trong tình trạng nhin ăn, 4 viên nén SR thể hiện độ sinh khả dụng tương đối giảm so với viên nang IR được dùng liều trên cùng đối tượng. Tỷ số trung bình nhân theo phần trăm (khoảng tin cậy 90%) của C_{max} là 14,2% (11,4%-17,5%), 8,9% (6,7%-11,9%), 22,3% (17,4%-28,6%) và 9,0% (6,8%-11,9%) lần lượt đối với SR1, SR2, SR3, và SR4. Tỷ số trung bình nhân theo phần trăm (khoảng tin cậy 90%) của $AUC_{0-\infty}$ là 36,1% (33,3%-39,2%), 26,0% (21,6%-31,3%),

47,5% (41,9%-53,9%), và 28,5% (23,2%-35,1%) lần lượt đối với SR1, SR2, SR3, và SR4. SR3 và SR1 lần lượt chứng tỏ độ sinh khả dụng tương đối tốt nhất và tốt thứ hai, trong số các dược phẩm SR được thử nghiệm.

Được dùng liều trong tình trạng nhịn ăn, độ biến thiên giữa các đối tượng như được đo bằng hệ số biến thiên phần trăm (coefficient of variability: CV%) trong phần tiếp xúc huyết tương là cao hơn đáng kể đối với dược phẩm lưu tại dạ dày SR4, nhưng có thể so sánh giữa 3 viên nén SR hợp thức được thiết kế để giải phóng trong ruột. CV% giữa các đối tượng đối với viên nén SR1 100mg là 39% và 33% lần lượt đối với C_{max} và $AUC_{0-\infty}$. CV% giữa các đối tượng đối với viên nén SR2 100mg là 50% và 37% lần lượt đối với C_{max} và $AUC_{0-\infty}$. CV% giữa các đối tượng đối với viên nén SR3 100mg là 43% và 29% lần lượt đối với C_{max} và $AUC_{0-\infty}$. CV% giữa các đối tượng đối với viên nén SR4 100mg là 83% và 73% lần lượt đối với C_{max} và $AUC_{0-\infty}$. Việc gộp tất cả các đối tượng trong các nhóm 1 đến 5 ($n = 59$) mà được dùng IR 300mg trong tình trạng nhịn ăn, CV% giữa các đối tượng là 49% và 39% lần lượt đối với C_{max} và $AUC_{0-\infty}$, có thể so sánh với các trị số CV% quan sát được đối với SR1, SR2, và SR3.

Tác dụng tích cực của thực phẩm được quan sát đối với tất cả các dược phẩm SR được thử nghiệm ở mức liều 300mg (3×100 mg). Việc dùng sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao, các trị số C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ trung bình nhân tăng lần lượt 88% và 81% đối với SR1; lần lượt 158% và 118% đối với SR2; lần lượt 91% và 45% đối với SR3; và lần lượt 93% và 115% đối với SR4. Tác dụng của thực phẩm là vừa phải đối với trường hợp được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình so với trường hợp được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao, như được gợi ý bởi số liệu đối với SR3 trong nhóm 5. Đối với SR3, các trị số C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ tăng lần lượt 46% và 17%, khi nó được dùng sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình được tiêu chuẩn hóa. Việc dùng cùng với thực phẩm không làm thay đổi đáng kể CV% giữa các đối tượng trong phần tiếp xúc huyết tương của hợp chất có công thức I đối với SR1, SR2, và SR3, chúng là các dược phẩm SR được thiết kế để giải phóng trong ruột. Đối với SR4, là dược phẩm SR lưu tại dạ dày, CV% giữa các đối tượng trong các phần tiếp xúc huyết tương thể hiện là bị giảm đáng kể khi đi kèm với việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao.

Thử nghiệm này cũng khảo sát độ sinh khả dụng tương đối được chuẩn hóa theo liều của viên nén SR 25mg với việc tham chiếu đến viên nén SR3 100mg. Đối với các đối tượng ở nhóm 6, tỷ số trung bình nhân theo phần trăm C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ được chuẩn hóa theo liều đối với phươg án điều trị dùng $2 \times SR3$ 25mg lần lượt là 59% và 66%, so với việc dùng $1 \times SR3$ 100mg trong tình trạng nhịn ăn. Tuy nhiên, do mối quan hệ tiếp xúc liều siêu tuyến tính của hợp chất có công thức I, độ sinh khả dụng tương đối của viên nén SR 25mg có thể được đánh giá thấp. Đối với liều $2 \times SR$ 25mg, việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao làm tăng C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ của hợp chất có công thức I lần lượt 60% và 58%.

Đối với bốn dược phẩm SR được đánh giá, $t_{1/2}$ phân phối biểu kiến quan sát được là có thể so sánh, và tỷ số C_{max}/C_{12h} từ việc dùng liều đơn khi nhịn ăn (mà được sử dụng làm đại diện cho tỷ số P/T từ việc dùng hai lần mỗi ngày) là tương tự giữa SR1, SR2, và SR4 (~10-lần) và cao hơn một cách vừa phải đối với SR3 (~20 lần). Nói chung, tất cả 4 dược phẩm SR đều chứng tỏ profin được động học phẳng hơn đáng kể so với viên nang IR, đáp ứng mục đích quan trọng đối với sự giải phóng kéo dài. Độ sinh khả dụng của các sản phẩm thuốc dùng qua đường miệng có thể được xác định bằng tốc độ và mức độ hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn toàn thân. Sự giảm tốc độ hấp thu thuốc bằng cách hạn chế tốc độ giải phóng thuốc từ các sản phẩm thuốc là yêu cầu thiết kế trong các dược phẩm giải phóng kéo dài. Do đó, đối với các dược phẩm SR, mức độ hấp thu hợp chất có công thức I khi được đo bằng $AUC_{0-\infty}$ huyết tương được sử dụng làm điểm mấu chốt chính để đánh giá độ sinh khả dụng tương đối. Do vậy, độ sinh khả dụng tương đối trung bình là tương tự giữa SR2 (26%) và SR4 (29%), thấp hơn một chút so với độ sinh khả dụng tương đối trung bình của SR1 (36%). Độ sinh khả dụng tương đối tốt nhất được thấy ở SR3 (48%). Các kết quả này là phù hợp với các profin hòa tan *in vitro* thu được trước khi thực hiện thử nghiệm này.

Có một mối tương quan nghịch đảo rõ ràng giữa tác dụng của thực phẩm và độ sinh khả dụng tương đối của các dược phẩm SR. Trung bình, việc dùng liều cùng với việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao, tác dụng của thực phẩm được đo bằng sự tăng $AUC_{0-\infty}$ là lớn nhất đối với SR2 (118%) và SR4 (115%), thấp hơn tác dụng của thực phẩm đối với SR1 (81%). Tác dụng của thực phẩm nhỏ nhất quan sát được đối với SR3 (45%). Mối tương quan này cũng rõ ràng khi số liệu từ tất cả các

đối tượng được gộp lại với nhau. Biểu đồ điểm phân vị sử dụng số liệu cá thể gộp lại (được phân chia thành 5 phần với 9 đối tượng mỗi phần) gợi ý rằng tác dụng của thực phẩm là đáng kể hơn (tăng AUC > 2 lần) đối với các đối tượng có độ sinh khả dụng tương đối nhỏ hơn 35%, bất kể loại dược phẩm được dùng. Tác dụng của thực phẩm là vừa phải (~50% hoặc mức tăng AUC nhỏ hơn) đối với các đối tượng có độ sinh khả dụng tương đối lớn hơn 40%, bất kể loại dược phẩm được dùng. SR3 phân phối độ sinh khả dụng tương đối trung bình là 48% và dường như là có đi kèm với tác dụng của thực phẩm vừa phải. Trên thực tế, khi viên nén SR3 (3 × 100mg) được dùng với việc được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình (là chế độ ăn hàng ngày điển hình hơn), mức tăng AUC_{0-∞} trung bình nhân quan sát được chỉ là 17%, điều này gợi ý rằng dược phẩm này có thể được dùng mà không quan tâm đến thực phẩm có hàm lượng chất béo trung bình hay thấp. Xét về khả năng tránh tác dụng đáng kể của thực phẩm, SR3 là tốt hơn so với các dược phẩm khác.

Ví dụ 4. Kết quả lâm sàng ở pha 2a trên các bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt động (rheumatoid arthritis: RA)

Phần 28 ngày ban đầu của thử nghiệm được thực hiện để chọn các liều để đi tiếp, chọn liều hướng dẫn cho phần thứ hai 3 tháng của thử nghiệm. Phần 2 của thử nghiệm được ngẫu nhiên hóa, là thử nghiệm mù đôi, được đối chứng bằng giả dược (không mù đối với nhà tài trợ) với khóa điều trị trong 84 ngày. Sáu mươi đối tượng được chọn ngẫu nhiên, sử dụng tập hợp giống như ở phần 1: nhóm đơn, năm nhóm điều trị song song, 12 đối tượng mỗi nhóm: viên nén SR3 100mg BID; 300mg (3 x viên nén SR3 100mg) QD; 200mg (2 x viên nén SR3 100mg) BID; 600mg (6 x viên nén SR3 100mg) QD; và giả dược. Số liệu tạm thời được cung cấp cho ACR (Hội thấp khớp học của Mỹ: American College of Rheumatology) năm 2013 (n=40 đối tượng đã hoàn thành 84 ngày điều trị). ACR cho điểm tại thời điểm 3 tháng như được thể hiện trên Bảng 6. ACR cho điểm đối với việc dùng 600mg QD là chưa từng có so với các chất ức chế JAK khác mà đã được phê duyệt để điều trị RA. Ví dụ, sản phẩm được phê duyệt là tofacitinib xitrat (5mg BID) thể hiện điểm ACR thấp hơn nhiều ở thời điểm 3 tháng: 59% (ACR20), 31% (ACR50), và 15% (ACR70) (Bảng 5 cho dược phẩm XELJANZ® - viên nén tofacitinib xitrat).

Bảng 6

	Giả dược	100mg BID	300mg QD	200mg BID	600mg QD
ACR20	38	50	44	50	100
ACR50	25	38	44	38	71
ACR70	13	25	22	13	57

Phần trăm thay đổi so với đường cơ sở của hemoglobin cũng được thử nghiệm đối với mỗi chế độ dùng liều (FIG.4). Như có thể thấy trên FIG.4, liều 200mg BID thể hiện sự sụt giảm dưới đường cơ sở so với các liều khác mà có xu hướng đến gần với mức giả dược. Ví dụ, liều 600mg QD không thể hiện xu hướng hướng xuống tương tự như được thể hiện đối với liều BID. Tuy nhiên, như có thể thấy trên bảng 6, việc dùng liều một lần mỗi ngày (600mg QD) không giảm hiệu lực so với các liều BID. Điều này chỉ ra rằng việc dùng liều một lần mỗi ngày (như 600mg QD) có thể đạt được hiệu lực tối đa mà không gây ra các tác dụng phụ như chứng thiếu máu. Như được thể hiện trên FIG.4 và bảng 6, liều 600mg QD có hiệu quả mạnh với sự thay đổi mức hemoglobin không đáng kể.

Profin hiệu lực/tác dụng phụ này được tin là có thể là do liều QD đạt được khả năng truyền tín hiệu JAK1 (gắn với hiệu lực) tối đa với sự ức chế JAK2 thấp ở vùng lõm, vì khả năng truyền tín hiệu JAK2 được gắn với sự tạo máu. Giả thuyết này được hỗ trợ bằng số liệu ức chế JAK1 (IL-6) và JAK2 (TPO) lấy từ được động học cho hợp chất có công thức này ở các liều khác nhau (Bảng 7). Cụ thể là, liều 600mg QD thể hiện mức ức chế IL-6 trung bình tương tự như các liều 200mg BID và 400mg BID (61% so với 64% và 69%), nhưng thể hiện mức ức chế TPO ở vùng lõm thấp hơn so với các liều 200mg BID và 400mg BID (4% so với 13% và 16%). Mức ức chế IL-6 ở vùng lõm của liều 600mg QD còn thấp hơn mức ức chế IL-6 ở vùng lõm của liều 200mg BID và 400mg BID, điều này gợi ý rằng có thể có sự giảm nhiễm từ liều QD.

Bảng 7

Chế độ dùng liều	Mức ức chế IL-6 trung bình	Mức ức chế IL-6 ở vùng lõm	Mức ức chế TPO trung bình	Mức ức chế TPO ở vùng lõm
100mg QD	30%	7%	7%	<1%
200mg QD	39%	11%	11%	<1%

300mg QD	47%	16%	18%	1%
600mg QD	61%	31%	36%	4%
100mg BID	44%	22%	11%	2%
200mg BID	64%	52%	24%	13%
400mg BID	69%	56%	33%	16%

Ví dụ 5. Kết quả lâm sàng ở các bệnh nhân bị bệnh vẩy nến từng mảng

Thử nghiệm mù đôi (không mù đối với nhà tài trợ), được ngẫu nhiên hóa, đối chứng bằng giả dược được thực hiện ở khoảng 48 đối tượng được điều trị trong 28 ngày. Các yêu cầu đủ tiêu chuẩn bao gồm: bệnh vẩy nến từng mảng hoạt tính trong ít nhất 6 tháng tại thời điểm sàng lọc; diện tích bề mặt cơ thể (body surface area: BSA) bị bệnh vẩy nến từng mảng $\geq 5\%$; điểm diện tích bị vẩy nến và mức độ nặng (psoriasis area and severity index: PASI) ≥ 5 ; điểm đánh giá toàn cầu tĩnh của thầy thuốc sPGA (static physician's global assessment: sPGA) ≥ 3 ; đáp ứng không thỏa đáng với các liệu pháp điều trị tại chỗ; thiết kế đổi mới cho phép tiến triển nhanh giữa các liều, với sự đánh giá độ an toàn thận trọng. Bốn nhóm liều được bố trí xen kẽ gồm 12 đối tượng mỗi nhóm (9 hoạt chất và 3 PBO) tiến hành từ 100mg QD lên 200mg QD lên 200mg BID lên 600mg QD. Khi đối tượng thứ 4 (phong bế 3 hoạt chất 1 PBO) hoàn thành việc dùng trong 28 ngày mà không bị mức độ 3 hoặc AE cao hơn, nhóm tiếp theo gồm 12 đối tượng bắt đầu việc điều trị với liều cao nhất kế tiếp; trong khi 4 đối tượng thứ nhất trong nhóm này được điều trị trong 28 ngày, nhóm thứ nhất được nạp 60 đối tượng bị bệnh vẩy nến từ mức độ vừa đến nặng được chọn ngẫu nhiên. Có năm nhóm điều trị: giả dược, 100mg QD, 200mg QD, 200mg BID và 600mg QD. Phương pháp tuyển thêm tiếp theo được sử dụng, tăng từ liều thấp nhất đến cao nhất, mỗi liều áp dụng sau khi bốn đối tượng thứ nhất hoàn thành 28 ngày với liều trước đó. Kết quả ở thời điểm 28 ngày được thể hiện trên Bảng 8 (PASI 50 là diện tích bị vẩy nến và mức độ nặng). Điểm PASI 50 là 81,8% đối với liều 600mg QD là chưa từng có so với các chất ức chế JAK khác mà đã được phát triển để điều trị bệnh vẩy nến. Ví dụ, 5mg tofacitinib (còn được biết như là tasocitinib) thể hiện điểm PASI 50 thấp hơn là 65,3% ở thời điểm 12 tuần (công bố trên website <http://press.pfizer.com> vào ngày 10/7/2010). Liều 5mg tofacitinib là

liều lượng được phê duyệt cho bệnh RA vì lý do an toàn ở Mỹ.

Bảng 8

	Giả dược	100mg BID	200mg QD	200mg BID	600mg QD
Thay đổi sPGA trung bình tính theo %	-12,5%	-22,2%	-29,4%	-35,2%	-42,4%
% sPGA (rõ ràng hoặc tối thiểu)	0	11,1%	22,2%	33,3%	45,5%
% PASI 50	8,3%	22,2%	66,7%	44,4%	81,8%

Ví dụ 6. Thử nghiệm pha II hờ nhĩn ở các bệnh nhĩn bị bệnh xơ hóa tủy xương

Trong thử nghiệm này, nhĩm thử nghiệm bao gồm các bệnh nhĩn ≥ 18 tuổi, chẩn đoán bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF) hoặc bệnh xơ hóa tủy xương hậu tăng hồng cầu vô căn hoặc bệnh xơ hóa tủy xương hậu tăng tiểu cầu tiên phát (tình trạng đột biến ỹm tính hoặc dương tính JAK2V617F), lượng đếm tiểu cầu $\geq 50 \times 10^9/L$, mức hemoglobin $\geq 8,0$ g/dL (việc truyền được cho phép để đạt được các mức này), mức trung gian-1 hoặc cao hơn theo các tiêu chuẩn DIPSS, và lách có thể sờ thấy hoặc trước khi cắt bỏ lách. Ba nhĩm liều khác nhau được đánh giá: (1) viên nén SR3 100mg BID) (2) 200mg (2 x viên nén SR3 100mg) BID; và (3) 600mg (6 x viên nén SR3 100mg) QD. FIG.5(a)-(b) thể hiện kết quả tạm thời về tỷ lệ các đối tượng có mức giảm tổng điểm triệu chứng (TSS) $\geq 50\%$ trong mỗi nhĩm liều theo nhật ký điện tử hình thức đánh giá triệu chứng bệnh xơ hóa tủy xương được cải biến (MFSAF) v3.0 ở tuần 12 so với đường cơ sở (MFSAF được cải biến v3.0 bao gồm 19 câu hỏi đánh giá các triệu chứng liên quan đến bệnh xơ hóa tủy xương trên thang điểm từ 0 (không có) đến 10 (có thể tương tự là tồi tệ nhất)). FIG.5(a) biểu thị phần trăm số bệnh nhĩn có mức giảm TSS $\geq 50\%$ ở tuần 12 nhờ dùng nhĩm liều (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) (các bệnh nhĩn mà không tiếp tục trước cuộc gặp gỡ vào tuần thứ 12 được xem như là những người không đáp ứng). FIG.5(b) biểu thị phần trăm thay đổi TSS so với đường cơ sở ở tuần thứ 12 nhờ dùng nhĩm liều (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) (chỉ tính các bệnh nhĩn có số liệu tuần thứ 12 và đường cơ sở). FIG.6(a) biểu thị mức hemoglobin trung

bình (g/dL) theo thời gian nhờ dùng nhóm liều (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) (kết quả tạm thời của thử nghiệm đối với tất cả các bệnh nhân). FIG.6(b) biểu thị mức hemoglobin trung bình (g/dL) theo thời gian nhờ dùng nhóm liều (100mg BID, 200mg BID, và 600mg QD) ở thời điểm 48 tuần. FIG.6(c) biểu thị mức hemoglobin trung bình (g/dL) theo thời gian nhờ dùng nhóm liều ở thời điểm 48 tuần dưới dạng trung bình cho ba nhóm liều so với các cá thể được dùng liều giả dược hoặc ruxolitinib (ruxolitinib được dùng theo biệt dược Jakafi®). Số liệu thể hiện sự tăng mức hemoglobin đối với liều 600mg QD. Cuối cùng, bảng 9 dưới đây thể hiện kết quả tạm thời trong phòng thí nghiệm huyết học (mới và được làm xấu hơn) đối với mỗi nhóm liều. Bảng 9a thể hiện kết quả trong phòng thí nghiệm huyết học (mới và được làm xấu hơn) đối với mỗi nhóm liều sau thời gian tiếp xúc dài.

Bảng 9

Kết quả n/N %	100mg BID	200mg BID	600mg QD
Các ngày tiếp xúc, trung bình (khoảng)	102,5 (23,0, 376,0)	169,0 (22,0, 339,0)	16,0 (1,0, 196,0)
Thiếu máu, mức độ 3	3/9 (33,3)	12/42 (28,6)	2/29 (6,9)
Chứng giảm lượng tiểu cầu			
Mức độ 3	4/9 (44,4)	12/44 (27,3)	1/29 (3,4)
Mức độ 4	0/9 (0)	2/45 (4,4)	0/29 (0)

Bảng 9a

Kết quả n/N %	100mg BID (N=10)	200mg BID (N=45)	600mg QD (N=32)
Các ngày tiếp xúc, trung bình (khoảng)	102,0 (23,519)	254,0 (22,535)	192,0 (28,343)
Thiếu máu, mức độ 3	3/10 (30,0)	19/45 (42,2)	8/32 (25,0)
Chứng giảm lượng tiểu cầu			
Mức độ 3	4/10 (40,0)	13/45 (28,9)	4/32 (12,5)
Mức độ 4	0/10 (0,0)	3/45 (6,7)	1/32 (3,1)

Ví dụ A: Thử nghiệm JAK kinaza *in vitro*

Hợp chất có công thức I ở đây được thử nghiệm hoạt tính ức chế đối với các đích JAK theo thử nghiệm *in vitro* dưới đây được mô tả trong bài báo Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Các vùng xúc tác của JAK1 (a.a. 837-1142) và JAK2 (a.a. 828-1132) của người với đuôi His tận cùng là N được biểu hiện bằng cách sử dụng baculovirus trong các tế bào côn trùng và được tinh chế. Hoạt tính xúc tác của JAK1 và JAK2 được thử nghiệm bằng cách đo mức phosphoryl hóa của peptit được biotinyl hóa. Peptit được phosphoryl hóa được phát hiện bằng sự phát quang được phân giải theo thời gian đồng nhất (homogenous time resolved fluorescence: HTRF). IC₅₀s của các hợp chất được đo đối với mỗi kinaza trong 40 microL dung dịch phản ứng mà chứa enzym, ATP và peptit 500nM trong dung dịch đệm Tris 50mM (pH 7,8) với NaCl 100mM, DTT 5mM, và BSA 0,1mg/mL (0,01%). Đối với các phép đo IC₅₀ 1mM, nồng độ ATP trong dung dịch phản ứng là 1mM. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được chấm dứt bằng 20μL EDTA 45mM, SA-APC 300nM, Eu-Py20 6nM trong dung dịch đệm thử nghiệm (Perkin Elmer, Boston, MA). Sự liên kết với kháng thể được đánh dấu bằng Europi diễn ra trong 40 phút và tín hiệu HTRF được đo trên máy đọc đĩa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Hợp chất có công thức I và muối với axit adipic của nó có IC₅₀ đối với JAK1 là ≤ 5nM (được đo tại nồng độ ATP là 1mM) với tỷ số JAK2/JAK1 là > 10 (được đo tại nồng độ ATP là 1mM).

Ví dụ B: Các thử nghiệm tế bào

Các dòng tế bào ung thư phụ thuộc vào các xytokin và do đó sự tải nạp tín hiệu JAK/STAT, để phát triển, có thể được cấy ở mức 6000 tế bào mỗi lỗ (dạng đĩa 96 lỗ) trong RPMI 1640, FBS 10%, và xytokin thích hợp 1nG/mL. Các hợp chất có thể được bổ sung vào các tế bào này trong DMSO/môi trường (nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,2%) và được ủ trong 72 giờ ở 37°C, CO₂ 5%. Tác dụng của hợp chất đối với khả năng sống sót của tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm khả năng sống sót tế bào phát quang CellTiter-Glo (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, Promega) sau đó bằng cách định lượng

TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Các tác dụng trệch đích tiềm năng của các hợp chất được đo song song bằng cách sử dụng dòng tế bào không phải JAK dẫn với việc đọc thử nghiệm tương tự. Tất cả các thử nghiệm thường được thực hiện hai lần.

Các dòng tế bào nêu trên cũng có thể được sử dụng để kiểm tra tác dụng của các hợp chất đối với sự phosphoryl hóa của các JAK kinaza hoặc các cơ chất xuôi dòng tiềm năng như các STAT protein, Akt, Shp2, hoặc Erk. Các thử nghiệm này có thể được thực hiện sau quá trình bỏ đối xytokin qua đêm, sau đó ủ sơ bộ ngắn với hợp chất (2 giờ hoặc ít hơn) và kích thích xytokin khoảng 1 giờ hoặc ít hơn. Sau đó các protein được chiết ra từ các tế bào và được phân tích bằng các kỹ thuật quen thuộc với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này bao gồm thẩm tách Western hoặc ELISA sử dụng các kháng thể mà có thể phân biệt giữa protein được phosphoryl hóa và protein toàn phần. Các thử nghiệm này có thể sử dụng các tế bào bình thường hoặc các tế bào ung thư để kiểm tra hoạt tính của các hợp chất đối với sinh học khả năng sống sót của tế bào khối u hoặc đối với các chất trung gian của bệnh viêm. Ví dụ, liên quan đến các chất trung gian của bệnh viêm, các xytokin như IL-6, IL-12, IL-23, hoặc IFN có thể được sử dụng để kích thích sự hoạt hóa JAK dẫn đến sự phosphoryl hóa của (các) protein STAT và có khả năng dẫn đến các profin phiên mã (được đánh giá bằng kỹ thuật mảng hoặc qPCR) hoặc sự sản sinh và/hoặc tiết các protein, như IL-17. Khả năng của các hợp chất trong việc ức chế các tác dụng qua trung gian xytokin này có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Các hợp chất ở đây còn có thể được thử nghiệm trong các mô hình tế bào được thiết kế để đánh giá hiệu lực và hoạt tính của chúng đối với các JAK đột biến, ví dụ, dạng đột biến JAK2V617F được phát hiện ở các rối loạn tăng sinh tủy. Các thử nghiệm này thường sử dụng các tế bào phụ thuộc xytokin thuộc dòng huyết học (ví dụ, BaF/3) trong đó các JAK kinaza đột biến hoặc tếp hoang dã được biểu hiện lạc vị (James, C., et al. *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., et al. *JBC* 280:41893-41899). Các điểm mấu chốt bao gồm các tác dụng của các hợp chất đối với khả năng sống sót của tế bào, sự tăng sinh tế bào, và JAK được phosphoryl hóa, STAT, Akt, hoặc các protein Erk.

Các hợp chất nhất định ở đây có thể được đánh giá hoạt tính của chúng trong việc ức chế sự tăng sinh tế bào T. Thử nghiệm này có thể được xem như là thử nghiệm tăng sinh dẫn dắt bởi xytokin thứ hai (tức là JAK) và cũng là thử nghiệm đơn giản về khả năng ức chế miễn dịch hoặc khả năng ức chế sự hoạt hóa miễn dịch. Dưới đây là phác thảo vắn tắt về cách các thử nghiệm này có thể được thực hiện. Các tế bào đơn nhân máu ngoại biên (Peripheral blood mononuclear cells: PBMCs) được chuẩn bị từ các mẫu máu toàn phần của người bằng cách sử dụng phương pháp tách Ficoll Hypaque và các tế bào T (phân đoạn 2000) có thể thu được từ PBMCs bằng cách rửa gạn. Các tế bào T mới được phân lập của người có thể được giữ trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640 được bổ sung huyết thanh bào thai bò 10%, penicillin 100 U/ml, streptomycin 100 µg/ml) ở mật độ 2×10^6 tế bào/ml ở 37°C trong thời gian tối đa 2 ngày. Đối với việc phân tích sự tăng sinh tế bào được kích thích bởi IL-2, các tế bào T đầu tiên được xử lý bằng Phytohemagglutinin (PHA) ở nồng độ cuối cùng là 10µg/mL trong 72 giờ. Sau khi rửa một lần bằng PBS, 6000 tế bào/lỗ được gieo cấy trong các đĩa 96 lỗ và được xử lý bằng các hợp chất ở các nồng độ khác nhau trong môi trường nuôi cấy với sự có mặt của IL-2 của người 100 U/mL (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Các đĩa được ủ ở 37°C trong 72 giờ và mức tăng sinh được đánh giá bằng cách sử dụng chất phản ứng phát quang CellTiter-Glo theo phương thức được gợi ý bởi nhà sản xuất (Promega; Madison, WI).

Ví dụ C: Hiệu lực chống khối u *in vivo*

Các hợp chất ở đây có thể được đánh giá trên các mô hình ghép ngoại lai khối u của người ở chuột nhất được làm tổn thương miễn dịch. Ví dụ, biến thể sinh khối u của dòng tế bào u tương bào INA-6 có thể được sử dụng để cấy ghép dưới da vào chuột nhất SCID (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Các con chuột mang khối u sau đó có thể được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị bằng thuốc hoặc chất dẫn và các liều hợp chất khác nhau có thể được dùng theo một số đường dùng thông thường bất kỳ bao gồm qua đường miệng, trong phúc mạc, hoặc truyền liên tục bằng cách sử dụng bơm cấy. Sự phát triển của khối u được theo dõi theo thời gian bằng cách sử dụng thước đo. Tiếp theo, các mẫu khối u có thể được thu hoạch tại thời điểm bất kỳ sau khi bắt đầu điều trị để phân tích như nêu trên (Ví dụ

B) để đánh giá tác dụng của hợp chất đối với hoạt tính JAK và các quá trình truyền tín hiệu xuôi dòng. Ngoài ra, tính chọn lọc của (các) hợp chất có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các mô hình khối u ghép ngoại lai mà được dẫn dắt bởi các kinaza đã biết khác (ví dụ, Bcr-Abl) như mô hình khối u K562.

Ví dụ D: Thử nghiệm phản ứng quá nhạy cảm được làm chậm do tiếp xúc với da trên chuột

Các hợp chất ở đây cũng có thể được thử nghiệm về hiệu lực của chúng (ức chế các đích JAK) trên mô hình thử nghiệm tính quá nhạy cảm được làm chậm trên chuột được dẫn dắt bằng tế bào T. Phản ứng quá nhạy cảm kiểu được làm chậm (delayed-type hypersensitivity: DTH) do tiếp xúc với da ở chuột được xem như là mô hình có hiệu lực đối với bệnh viêm da tiếp xúc lâm sàng, và các rối loạn miễn dịch qua trung gian tế bào lympho T của da khác, như bệnh vẩy nến (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). DTH của chuột có nhiều đặc điểm giống với bệnh vẩy nến, bao gồm sự thâm nhiễm miễn dịch, sự gia tăng các xytokin viêm đi kèm, và sự tăng sinh quá mức tế bào sừng. Hơn nữa, nhiều nhóm chất mà có hiệu quả trong việc điều trị bệnh vẩy nến trên lâm sàng cũng là các chất ức chế hữu hiệu phản ứng DTH ở chuột (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

Vào ngày 0 và 1, chuột nhắt Balb/c được làm nhạy cảm bằng việc bôi kháng nguyên 2,4-dinitro-florobenzen (DNFB) tại chỗ lên vùng bụng đã được cạo lông của chúng. Vào ngày 5, các tai được đo độ dày bằng cách sử dụng thước vi kế của kỹ sư. Số đo này được ghi lại và được sử dụng làm đường cơ sở. Sau đó, cả hai tai của chuột được thử bằng cách bôi DNFB tại chỗ với tổng lượng là 20 μ L (10 μ L trên loa tai trong và 10 μ L trên loa tai ngoài) ở nồng độ 0,2%. Hai mươi tư đến bảy mươi hai giờ sau khi thử, các tai được đo lại lần nữa. Việc điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm được thực hiện xuyên suốt pha làm nhạy cảm và pha thử (ngày 1 đến ngày 7) hoặc trước và xuyên suốt pha thử (thông thường vào buổi chiều của ngày 4 đến ngày 7). Việc điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm điều trị (với nồng độ khác nhau) được dùng trên toàn thân hoặc được dùng tại chỗ (bôi tại chỗ hợp chất thử nghiệm điều trị lên các tai). Hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm được thể hiện bằng mức giảm độ sưng tai so với trường hợp không điều trị. Các hợp chất tạo ra

mức giảm 20% hoặc nhiều hơn thế được xem là có hiệu quả. Trong một số thử nghiệm, các con chuột được thử nhưng không được làm nhạy cảm (đối chứng âm).

Tác dụng ức chế (ức chế sự hoạt hóa của các quá trình JAK-STAT) của các hợp chất thử nghiệm có thể được xác nhận bằng cách phân tích hóa mô miễn dịch. Sự hoạt hóa (các) quá trình JAK-STAT dẫn đến sự tạo thành và chuyển vị các yếu tố phiên mã chức năng. Hơn nữa, sự tràn vào của các tế bào miễn dịch và sự tăng sinh gia tăng của các tế bào sừng cũng sẽ tạo ra các thay đổi profin biểu hiện duy nhất ở tai mà có thể được khảo sát và định lượng. Các phần tai được bao parafin và cố định bằng formalin (được thu hoạch sau pha thử ở mô hình DTH) được đem phân tích hóa mô miễn dịch bằng cách sử dụng kháng thể mà đặc biệt tương tác với STAT3 được phosphoryl hóa (dòng 58E12, Cell Signaling Technologies). Các tai chuột được điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm, chất dẫn, hoặc dexamethason (chất điều trị hiệu quả trên lâm sàng đối với bệnh vẩy nến), hoặc không có sự điều trị bất kỳ, trên mô hình DTH để so sánh. Các hợp chất thử nghiệm và dexamethason có thể tạo ra các thay đổi phiên mã giống nhau cả về mặt định tính và mặt định lượng, và các hợp chất thử nghiệm và dexamethason đều có thể giảm số lượng các tế bào xâm nhập. Việc dùng toàn thân và dùng tại chỗ các hợp chất thử nghiệm đều có thể sinh ra tác dụng ức chế, tức là, làm giảm số lượng các tế bào xâm nhập và ức chế các thay đổi phiên mã.

Ví dụ E: Hoạt tính chống viêm *in vivo*

Các hợp chất ở đây có thể được đánh giá trên mô hình loài gặm nhấm hoặc trên mô hình không phải loài gặm nhấm được thiết kế để sao chép đáp ứng viêm phức hợp hoặc đáp ứng viêm duy nhất. Ví dụ, các mô hình viêm khớp ở loài gặm nhấm có thể được sử dụng để đánh giá tiềm năng điều trị bệnh của các hợp chất được dùng liều phòng ngừa hoặc liều điều trị. Các mô hình này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh viêm khớp do collagen trên chuột nhắt hoặc chuột cống, bệnh viêm khớp do tá dược trên chuột cống, và bệnh viêm khớp do kháng thể collagen trên chuột cống. Các bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường type I, bệnh viêm màng giữa và đáy mắt, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh nhược cơ năng, bệnh thận globulin miễn dịch, bệnh viêm cơ tim, bệnh nhạy cảm ở khí đạo (bệnh hen), bệnh lupus, hoặc bệnh viêm ruột kết có

thể cũng được sử dụng để đánh giá tiềm năng điều trị bệnh của các hợp chất ở đây. Các mô hình này được thiết lập tốt trong giới nghiên cứu và là quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. và Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ví dụ F: Các mô hình điều trị bệnh khô mắt, viêm màng mạch nhỏ, và viêm kết mạc trên động vật

Các chất có thể được đánh giá trên một hoặc nhiều mô hình tiền lâm sàng về bệnh khô mắt đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mô hình tuyến lệ concanavalin A (ConA) trên thỏ, mô hình scopolamin trên chuột nhắt (dưới da hoặc qua chân bì), mô hình tuyến lệ trên chuột botulinum, hoặc mô hình bất kỳ trong số các mô hình tự miễn tự phát trên loài gặm nhấm mà dẫn đến sự loạn năng tuyến thị giác (ví dụ NOD-SCID, MRL/lpr, hoặc NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 và Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, mỗi bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó). Các điểm mấu chốt trong các mô hình này có thể bao gồm mô bệnh học của các tuyến thị giác và mắt (giác mạc, v.v.) và có thể là thử nghiệm Schirmer cổ điển hoặc các phiên bản được cải biến của nó (Barabino et al.) để đo khả năng sản sinh nước mắt. Hoạt tính có thể được đánh giá bằng cách dùng liều qua nhiều đường dùng (ví dụ, dùng toàn thân hoặc dùng tại chỗ) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi tồn tại bệnh có thể xác định được.

Các chất có thể được đánh giá trong một hoặc nhiều mô hình tiền lâm sàng về bệnh viêm màng mạch nhỏ đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Các chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mô hình về bệnh viêm màng mạch nhỏ tự miễn thử nghiệm (experimental autoimmune uveitis: EAU) và bệnh viêm màng mạch nhỏ do nội độc tố (endotoxin induced uveitis: EIU). Các thử nghiệm EAU có thể được thực hiện trên thỏ, chuột cống, hoặc chuột nhắt và có thể bao gồm sự gây miễn dịch thụ động hoặc hoạt hóa. Ví dụ, kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng nguyên võng mạc có thể được sử dụng để làm các con vật nhạy

cảm đối với chất kháng nguyên có liên quan sau đó các con vật có thể được thử ở thị giác bằng kháng nguyên tương tự. Mô hình EIU là cấp tính hơn và bao gồm việc dùng lipopolysaccharit toàn thân hoặc tại chỗ với liều dưới liều gây chết. Các điểm mấu chốt đối với cả mô hình EIU và EAU có thể bao gồm khám đáy mắt, mô bệnh học trong số các quy trình khác. Các mô hình này được xem xét kỹ bởi Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó). Hoạt tính được đánh giá bằng cách dùng liều qua nhiều đường dùng (ví dụ, qua đường toàn thân hoặc tại chỗ) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi tồn tại bệnh có thể xác định được. Một số mô hình được liệt kê trên đây còn có thể khai thác bệnh viêm củng mạc/bệnh viêm thượng củng mạc, bệnh viêm màng mạch, bệnh viêm thể mi, hoặc bệnh viêm móng mắt và do đó là hữu dụng để khảo sát hoạt tính tiềm năng của các hợp chất để điều trị các bệnh này.

Các chất còn có thể được đánh giá trên một hoặc nhiều mô hình tiền lâm sàng về bệnh viêm kết mạc đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Các mô hình này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mô hình trên loài gặm nhấm sử dụng chuột lang, chuột cống hoặc chuột nhắt. Các mô hình trên chuột lang bao gồm các mô hình sử dụng phương thức gây miễn dịch thụ động hoặc hoạt hóa và/hoặc phương thức thử miễn dịch với các kháng nguyên như ovalbumin hoặc cỏ phấn hương (ragweed) (được xem xét kỹ trong bài báo của Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó). Các mô hình trên chuột cống và chuột nhắt là giống nhau về thiết kế nói chung đối với các mô hình trên chuột lang (cũng được xem xét kỹ bởi Groneberg). Hoạt tính có thể được đánh giá bằng cách dùng liều qua nhiều đường dùng (ví dụ, qua đường toàn thân hoặc tại chỗ) mà có thể bắt đầu trước hoặc sau khi tồn tại bệnh có thể xác định được. Các điểm mấu chốt đối với các thử nghiệm này có thể bao gồm, ví dụ, phân tích mô học, miễn dịch học, hóa sinh, hoặc phân tử đối với các mô mắt như kết mạc.

Ví dụ G: Bảo vệ xương *in vivo*

Các hợp chất có thể được đánh giá trên nhiều mô hình tiền lâm sàng khác nhau về bệnh thiếu xương, bệnh loãng xương, hoặc bệnh hủy xương đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Ví dụ, các loài gặm nhấm được cắt bỏ buồng trứng có thể được sử dụng để đánh giá khả năng của các hợp chất trong việc tác động đến các dấu hiệu và các dấu chuẩn của quá trình tái tổ chức xương và/hoặc mật độ xương (W.S.S. Jee and W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207, bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó). Theo cách khác, mật độ và cấu trúc của xương có thể được đánh giá trên loài gặm nhấm được điều trị bằng hợp chất hoặc loài gặm nhấm đối chứng trên các mô hình chứng thiếu xương do liệu pháp điều trị (ví dụ glucocorticoid) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; và *id.* 58(11), 1674-1686, cả hai bài báo này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung của nó). Ngoài ra, các tác dụng của các hợp chất đối với bệnh hủy xương và mật độ xương có thể được đánh giá trên các mô hình bệnh viêm khớp ở loài gặm nhấm được bàn luận trên đây (Ví dụ E). Các điểm mấu chốt đối với tất cả các mô hình này có thể thay đổi nhưng thường bao gồm các đánh giá mô học và tia X học cũng như mô miễn dịch học và các dấu chuẩn sinh hóa thích hợp của việc tái tổ chức xương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén giải phóng kéo dài bao gồm:

- (i) {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó;
- (ii) hypromeloza thứ nhất đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là 80 cP đến 120 cP;
- (iii) hypromeloza thứ hai, đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là 3000 cP đến 5600 cP,

trong đó viên nén này chứa từ 8% đến 20% trọng lượng các hypromeloza thứ nhất và thứ hai;

- (iv) 16% đến 22% trọng lượng xenluloza vi tinh thể; và
- (v) 45% đến 55% trọng lượng lactoza monohydrat;

trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhin ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 9 đến 40.

2. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhin ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 15 đến 30.

3. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 10 đến 70.

4. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 15 đến 50.

5. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 25 đến 45.

6. Viên nén giải phóng kéo dài, bao gồm {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối dược dụng của nó; và ít nhất một chất tạo ra chất nền giải phóng kéo dài, trong đó:

(a) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhin ăn tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là $0,191 \mu\text{M} \pm 0,10 \mu\text{M}$; hoặc

(b) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 0,5 giờ đến 3 giờ; hoặc

(c) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 1 giờ đến 20 giờ; hoặc

(d) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 1 giờ đến 7 giờ; hoặc

(e) sự kết hợp bất kỳ của (a)-(d).

7. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 2 giờ đến 5 giờ.

8. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là 4,9 giờ $\pm$ 2,6 giờ.

9. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là $0,191 \mu M \pm 0,10 \mu M$.

10. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương đỉnh (T_{max}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 0,5 giờ đến 3 giờ.

11. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhịn ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 1 giờ đến 20 giờ.

12. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể sau khi được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 1 giờ đến 7 giờ.

13. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa từ 10% đến 15% trọng lượng các hypromeloza thứ nhất và thứ hai.

14. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó ít nhất một chất tạo ra chất nền giải phóng kéo dài là hypromeloza thứ nhất và hypromeloza thứ hai, và trong đó viên nén này chứa từ 10% đến 15% trọng lượng các hypromeloza thứ nhất và thứ hai.

15. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó muối này là muối axit {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic.

16. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó muối này là muối axit {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic.

17. Viên nén giải phóng kéo dài, bao gồm:

- (i) {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril, hoặc muối được dụng của nó;
- (ii) hypromeloza thứ nhất đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là 80 cP đến 120 cP;
- (iii) hypromeloza thứ hai, đặc trưng bởi có độ nhớt biểu kiến ở nồng độ 2% trong nước là 3000 cP đến 5600 cP,

trong đó viên nén này chứa từ 10% đến 15% trọng lượng các hypromeloza thứ nhất và thứ hai;

- (iv) 16% đến 22% trọng lượng xenluloza vi tinh thể; và
- (v) 45% đến 55% trọng lượng lactoza monohydrat;

trong đó:

(a) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhện ăn tạo ra tỷ số giữa nồng độ huyết tương đỉnh trung bình (C_{max}) và nồng độ huyết tương sau 12 giờ trung bình (C_{12h}) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 15 đến 30; hoặc

(b) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhện ăn tạo ra thời gian trung bình đối với nồng độ huyết tương đỉnh ($T_{\max}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 0,5 giờ đến 3 giờ; hoặc

(c) dùng qua đường miệng một hoặc nhiều viên nén giải phóng kéo dài cho cá thể nhện ăn tạo ra thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril là từ 1 giờ đến 20 giờ; hoặc

(d) sự kết hợp bất kỳ của (a), (b), và (c).

18. Viên nén giải phóng kéo dài theo điểm 17, trong đó muối này là muối axit {1-{1-[3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril adipic.

FIG. 1A

Phương án điều trị A: IR, nhện đối

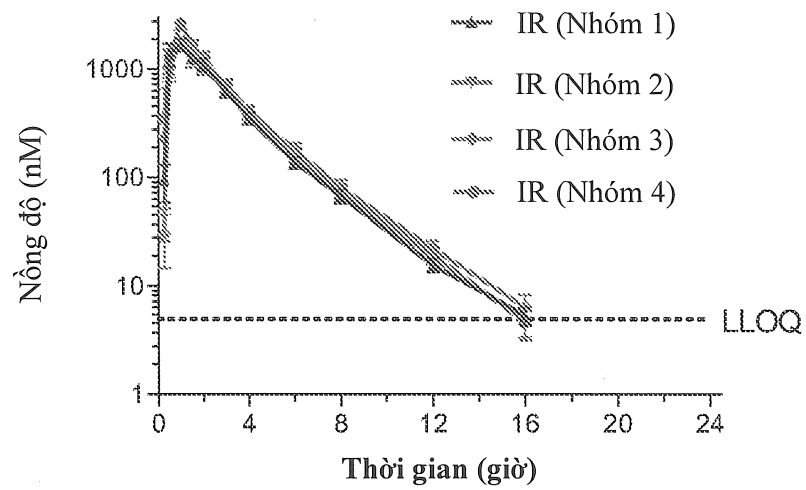


FIG. 1B

Phương án điều trị B: SR, nhện đối

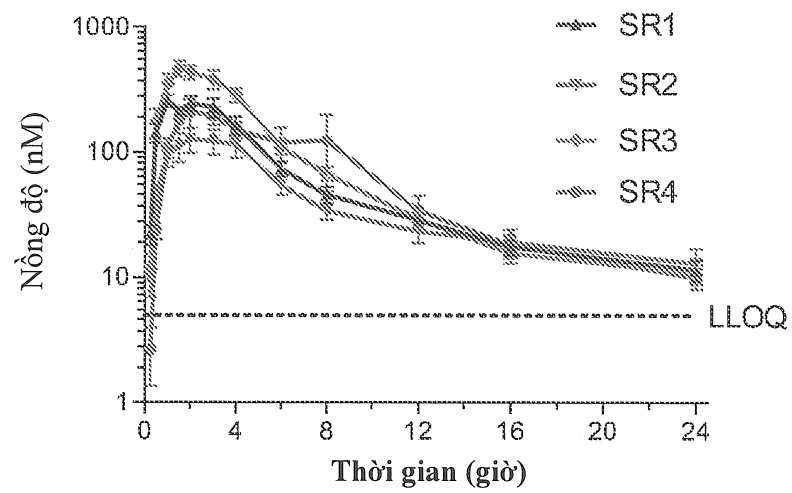


FIG. 1C

Phương án điều trị C: SR, được ăn

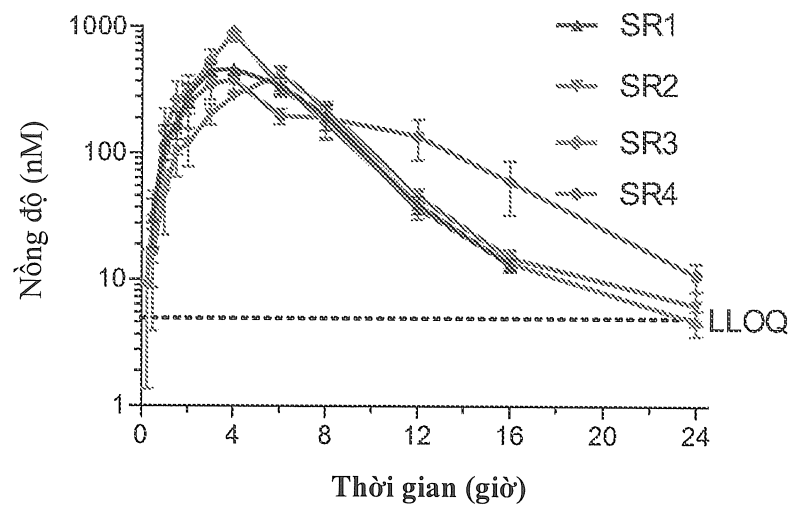


FIG. 2A

Nhóm 3: SR3, nhện đói so với được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo cao

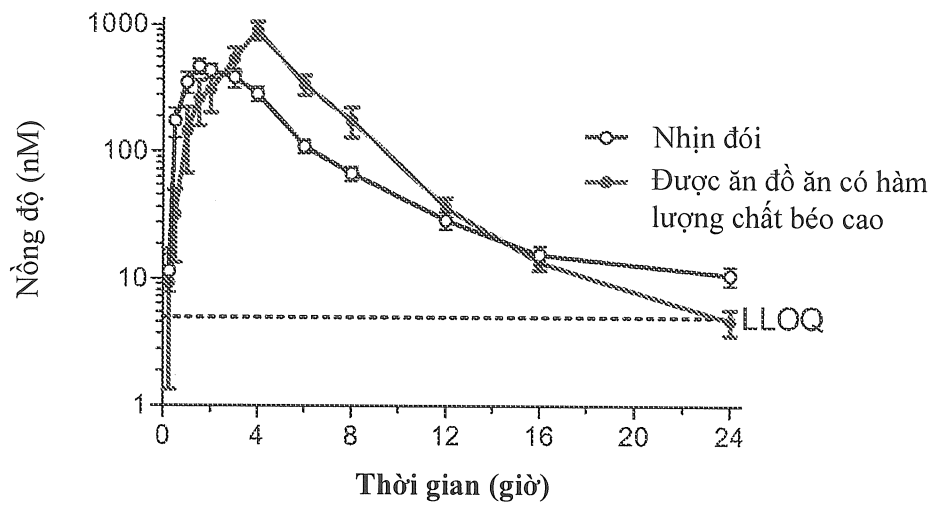


FIG. 2B

Nhóm 5: SR3, nhện đói so với được ăn đồ ăn có hàm lượng chất béo trung bình

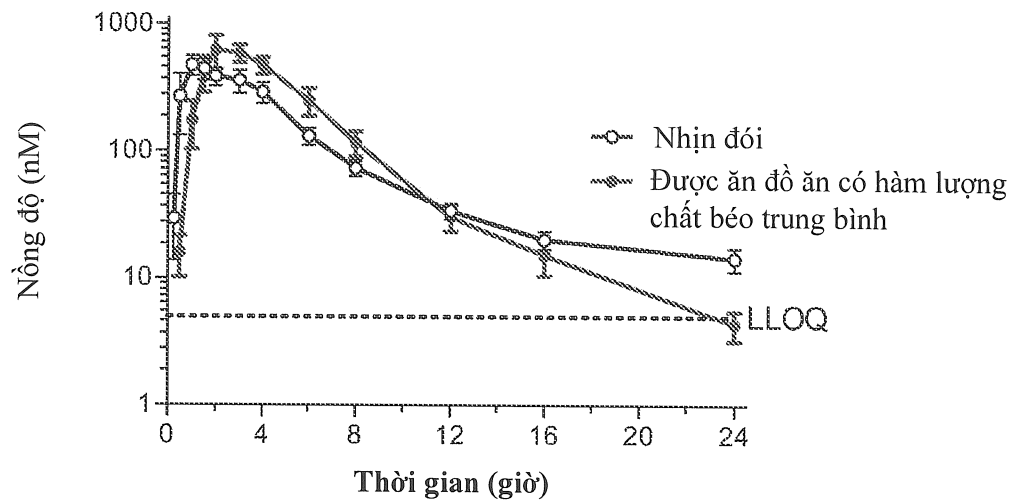


FIG. 3

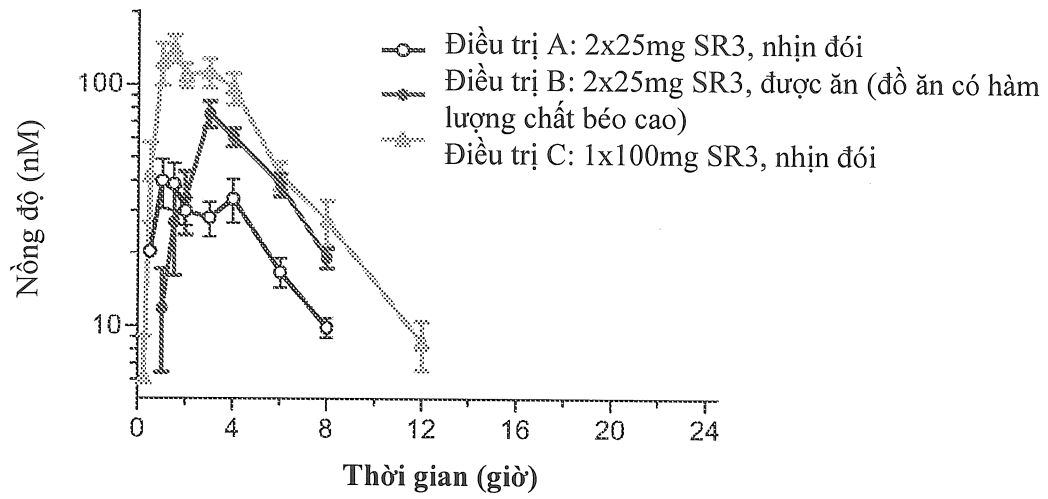


FIG. 4(a)

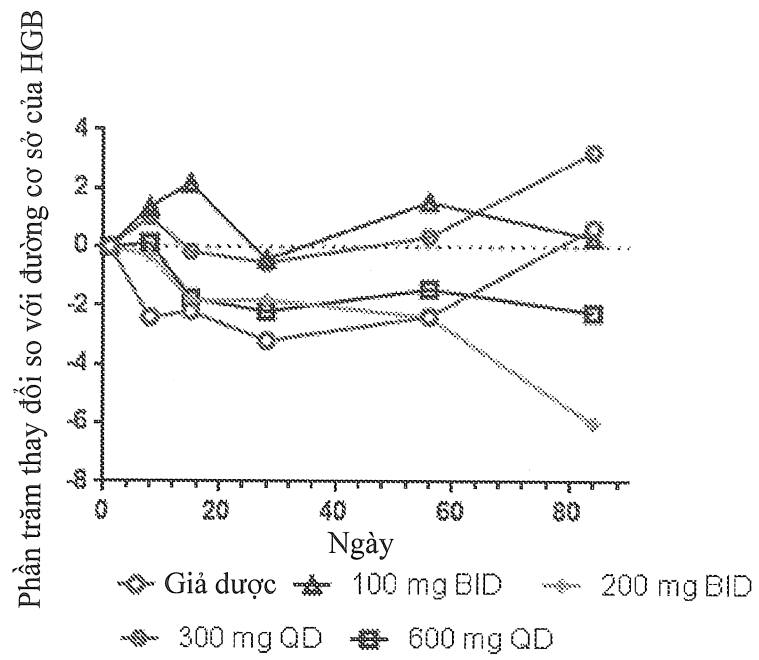




FIG. 5

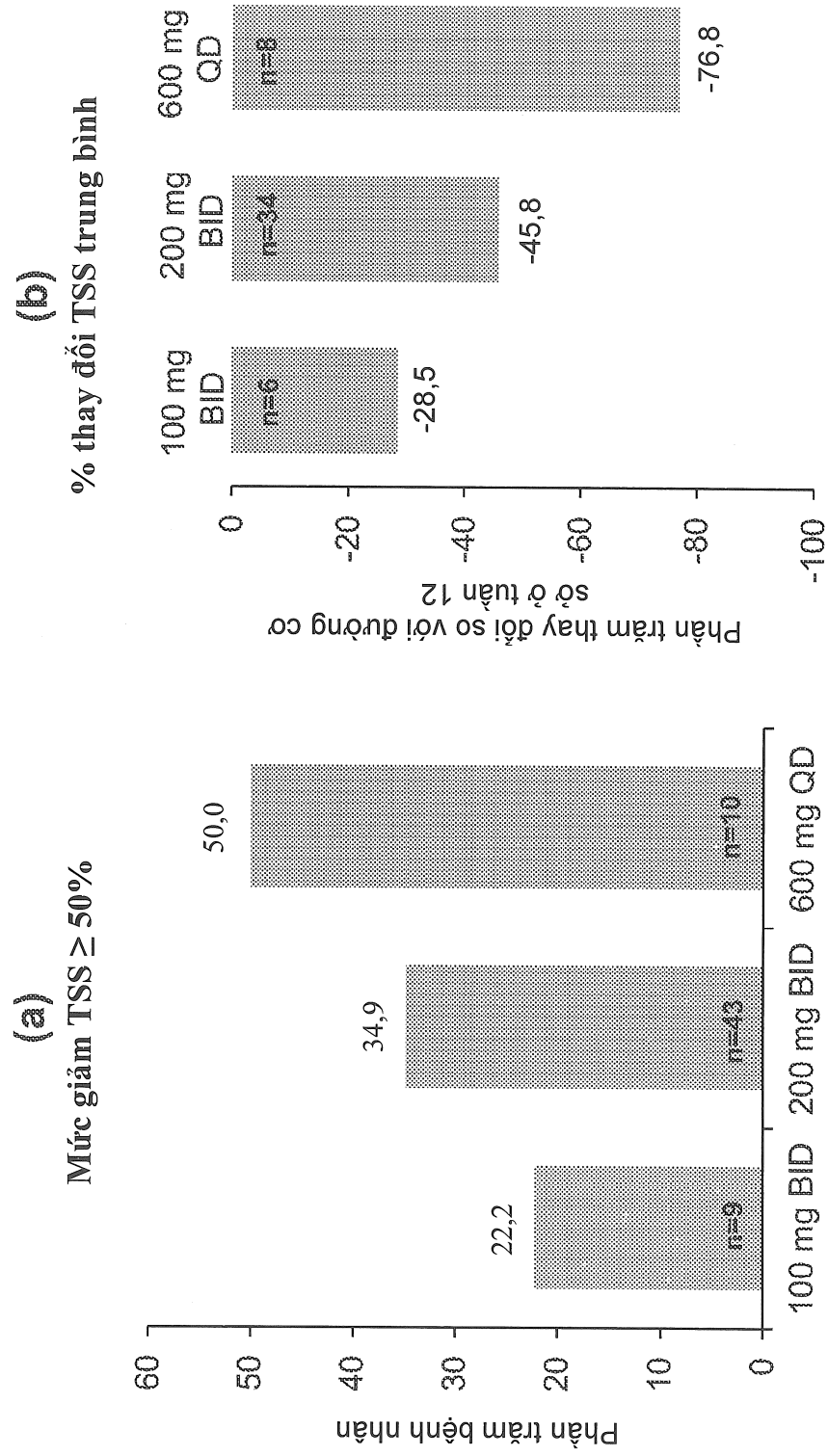


FIG. 6(a)

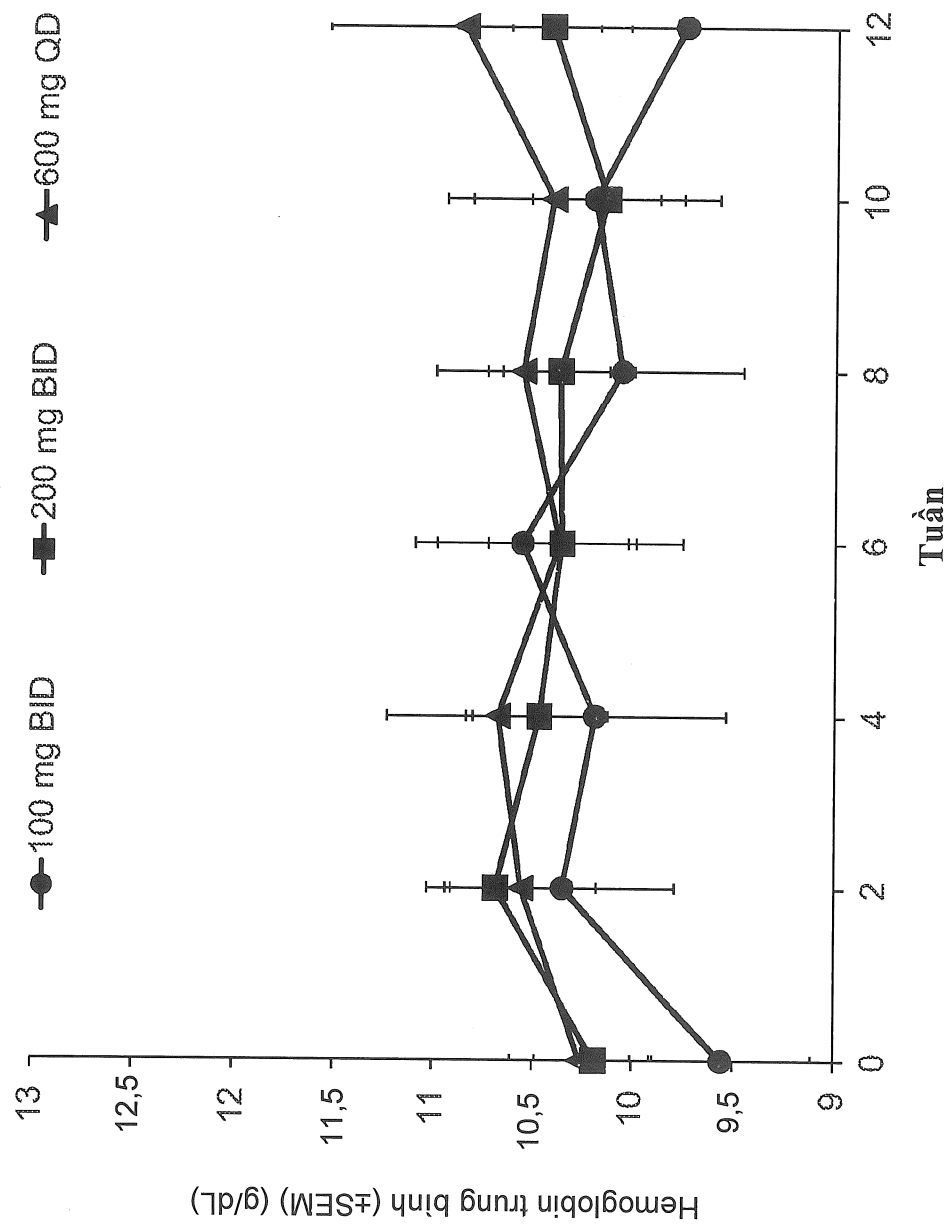


FIG. 6(b)

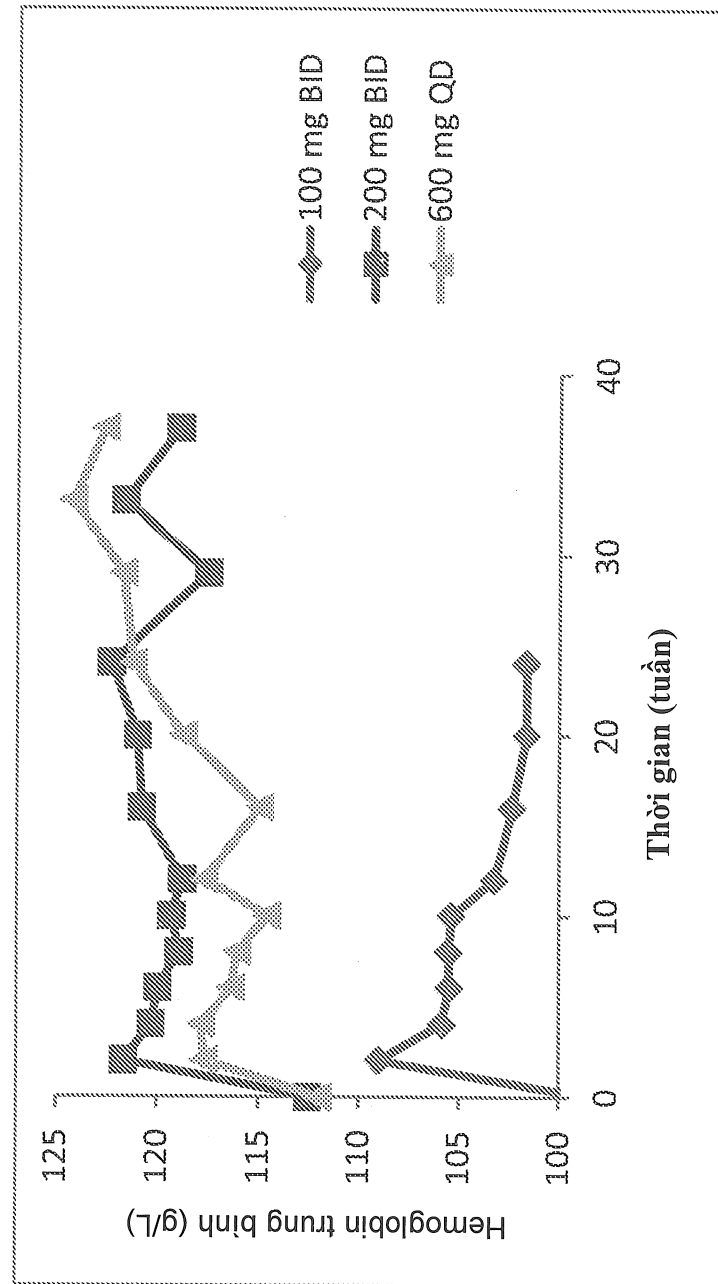


FIG. 6(c)

