



(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)



1-0030859

(51)⁸ A61K 31/16; C07D 213/16; A61P 7/06 (13) B

(21) 1-2017-04093

(22) 31/03/2016

(86) PCT/US2016/025235 31/03/2016

(87) WO/2016/161094 06/10/2016

(30) 62/141,420 01/04/2015 US; 62/270,168 21/12/2015 US

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/05/2018 362A

(73) AKEBIA THERAPEUTICS, INC (US)

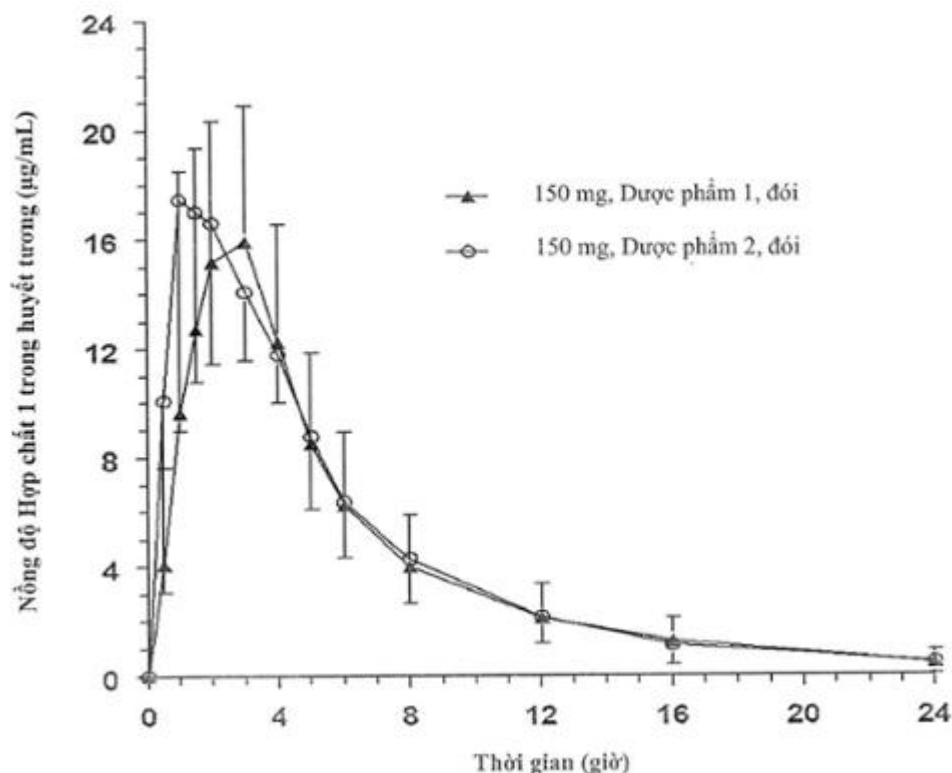
245 First Street, Suite 1100, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America

(72) Alexander SMITH (US); Gurudatt Ajay CHANDORKAR (US); Ene Ikpong ETTE (US); Bradley John MARONI (US); Charlotte Suzanne HARTMAN (US); Ramin FARZANEH-FAR (US); Jula Kern INRIG (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU DÙNG THEO ĐƯỜNG MIỆNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH THIẾU MÁU

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza để điều trị và ngăn ngừa bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách liên quan đến hoặc do hóa trị hoặc bệnh thiếu máu liên quan đến bệnh AIDS.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu như bệnh thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mạn tính, bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thấm tách, bệnh thiếu máu liên quan đến hoặc do hóa trị liệu hoặc bệnh thiếu máu liên quan đến bệnh AIDS. Ngoài ra, sáng chế cũng cập đến hợp chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza và muối được dụng của nó, được phẩm chứa hợp chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như bệnh mạch máu ngoại biên (PVD), bệnh động mạch vành (CAD), suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh giảm oxy-huyết và bệnh thiếu máu. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến liều và phác đồ liều sử dụng chất ức chế proly hydroxylaza HIF trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu như bệnh thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu liên quan đến hoặc do hóa trị liệu hoặc bệnh thiếu máu liên quan đến AIDS.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết (hypoxia-inducible factor - HIF) là nhân tố phiên mã có vai trò là chất điều hòa quan trọng trong các phản ứng liên quan đến sự giảm oxy-huyết. Khi ở trong điều kiện thiếu oxy, tức là, khi hàm lượng oxy trong môi trường tế bào giảm xuống, HIF sẽ điều hòa tăng phiên mã của một số gen đích, bao gồm cả những gen mã hóa erythropoietin. HIF là dị sợi kép bao gồm tiểu đơn vị alpha và beta. Trong khi tiểu đơn vị beta thường có mặt với lượng dư thừa và không phụ thuộc vào hàm lượng oxy, thì tiểu đơn vị HIF-alpha chỉ có thể được phát hiện ở tế bào trong điều kiện thiếu oxy. Về vấn đề này, sự tích tụ của HIF- alpha được điều hòa chủ yếu do sự hydroxyl hóa ở gốc prolin bởi họ prolyl hydroxylaza được gọi là HIF prolyl hydroxylaza, trong đó sự hydroxyl hóa của một hoặc cả hai gốc prolin dẫn đến sự phân hủy nhanh chóng HIF- alpha. Theo đó, việc ức chế HIF prolyl hydroxylaza sẽ giúp ổn định và tích tụ HIF-alpha (tức là, giảm sự phân hủy HIF-alpha), do đó làm tăng lượng

HIF-alpha cần để tạo ra dime khác loại HIF và điều hòa tăng các gen đích, như gen Erythropoietin. Ngược lại, việc hoạt hóa HIF prolyl hydroxylaza sẽ dẫn đến sự mất ổn định HIF-alpha (tức là, tăng phân hủy HIF-alpha), do đó làm giảm lượng HIF-alpha cần để tạo ra dime khác loại HIF và điều hòa giảm các gen đích, ví dụ như gen VEGF.

Họ các nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết bao gồm HIF-1-alpha, HIF-2-alpha và HIF-3-alpha.

Bằng sáng chế Mỹ số US 7,811,595 mô tả nhóm chất ức chế prolyl hydroxylaza mới và việc sử dụng các chất ức chế này để điều trị và ngăn ngừa các bệnh mà có thể được cải thiện bằng cách thay đổi lượng nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết (HIF) prolyl hydroxylaza, toàn bộ được đưa vào đây với mục đích tham khảo. Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2012/0309977 mô tả việc tổng hợp các chất ức chế prolyl hydroxylaza này, toàn bộ được đưa vào đây với mục đích tham khảo. Các hợp chất như vậy ức chế HIF prolyl hydroxylaza, do đó làm ổn định HIF- alpha. Nhờ việc ổn định HIF-alpha, erythropoietin nội sinh (endogenous erythropoietin - EPO) được tạo ra nhiều hơn. Đối với tất cả các loại thuốc, để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn hoặc tối ưu mà không gây ra các tác động tiêu cực hoặc các tác dụng phụ không mong muốn, thì liều và phác đồ liều thích hợp để điều trị cho bệnh nhân mắc các bệnh như bệnh thiếu máu là rất quan trọng. Thực vậy, đã có nhiều hợp chất hoạt tính thất bại trong các thử nghiệm lâm sàng vì không tìm ra được phác đồ liều hiệu quả và an toàn.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO/2014/200773 mô tả việc sử dụng các chất ức chế prolyl hydroxylaza và việc sử dụng các chất ức chế này để điều trị và ngăn ngừa các bệnh mà có thể được cải thiện bằng cách thay đổi lượng nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết (HIF) prolyl hydroxylaza sử dụng các phác đồ liều nhất định, toàn bộ được đưa vào đây với mục đích tham khảo. Công bố này còn mô tả các phác đồ điều trị mà điều chỉnh lượng EPO để tăng khả năng liên kết sắt tổng số (total iron binding capacity - TIBC) liên quan đến TIBC đường cơ sở ở bệnh nhân, mà không làm tăng đáng kể lượng sắt trong huyết thanh so với lượng sắt trong huyết thanh đường cơ sở, và phương pháp sử dụng các chất ức chế prolyl hydroxylaza để tăng lượng huyết sắc tố trong huyết thanh, mà không làm giảm đáng kể mức biểu hiện hepcidin so với mức biểu hiện hepcidin đường cơ sở.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, chất pha loãng và chất mang không tan, chất phân rã, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy; trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm chất phân rã, chất chảy và/hoặc chất làm trơn; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, xenluloza vi tinh thể, glycolat tinh bột natri và hydroxypropyl metylxenluloza, trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm glycolat tinh bột natri, silic dioxit keo, và magie stearat, và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry®.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, được phẩm này chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, chất pha loãng và chất mang không tan, chất phân rã, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy; trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm chất phân rã, chất chảy và/hoặc chất làm trơn, và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, được phẩm này chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, xenluloza vi tinh thể, glycolat tinh bột natri và hydroxypropyl metylxenluloza, trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm glycolat tinh bột natri, silic dioxit keo, và magie stearat, và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry®.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày. Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha, trong đó được phẩm

này thích hợp dùng cho bệnh nhân có ít nhất 2, 3, 4, 5 hoặc tất cả (i) tốc độ lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate - eGFR) thấp hơn 60 mL/phút/1,73m², trong đó đối tượng đang không dùng liệu pháp thẩm tách và không có dự định bắt đầu liệu pháp thẩm tách trong 3 tháng từ ngày bắt đầu điều trị, (ii) lượng huyết sắc tố thấp hơn 10,0 g/dL trước khi bắt đầu điều trị, (iii) lượng ferritin bằng hoặc lớn hơn 100 ng/mL trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (iv) độ bão hòa transferrin (transferrin saturation - TSAT) bằng hoặc lớn hơn 20% trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (v) lượng folat bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vi) lượng vitamin B12 bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, và (vii) đối tượng từ 18 tuổi trở lên.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha, trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có ít nhất 2, 3, 4, 5 hoặc tất cả (i) tốc độ lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate - eGFR) thấp hơn 65 mL/phút/1,73m², trong đó đối tượng đang không dùng liệu pháp thẩm tách và không có dự định bắt đầu liệu pháp thẩm tách trong 3 tháng từ ngày bắt đầu điều trị, (ii) lượng huyết sắc tố thấp hơn 10,0 g/dL trước khi bắt đầu điều trị, (iii) lượng ferritin bằng hoặc lớn hơn 50 ng/mL trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (iv) độ bão hòa transferrin (transferrin saturation - TSAT) bằng hoặc lớn hơn 15% trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (v) lượng folat bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vi) lượng vitamin B12 bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, và (vii) đối tượng từ 18 tuổi trở lên.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó được phẩm này được dùng sao cho (i) bệnh nhân dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1; (ii) nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần dùng hàng ngày liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1, thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày mỗi 4 tuần cho đến khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL; (iii) nếu Hgb tăng nhanh trong quá trình điều trị, thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày; (iv) nếu

Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày; (v) nếu lượng Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc thấp hơn 10,5 g/dL, rồi tiếp tục dùng liều hàng ngày đã giảm xuống 150 mg/ngày; và (vi) nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì điều chỉnh liều hàng ngày là 150 mg/ngày.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó được phẩm này được dùng sao cho (i) bệnh nhân dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1; (ii) nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần dùng hàng ngày liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1, thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày mỗi 4 tuần cho đến khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL; (iii) nếu Hgb tăng nhanh trong quá trình điều trị, thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày; (iv) nếu Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày; (v) nếu lượng Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày, và nếu lượng Hgb vượt quá 13,0 g/dL thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc thấp hơn 12,5 g/dL, rồi tiếp tục dùng liều hàng ngày đã giảm xuống 150 mg/ngày; và (vi) nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì điều chỉnh liều hàng ngày là 150 mg/ngày.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó được phẩm này được dùng sao cho (i) bệnh nhân dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1; (ii) nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn thì điều chỉnh liều hàng ngày là 150 mg/ngày; (iii) nếu Hgb tăng nhanh trong quá trình điều trị thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày; (iv) nếu Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày; và (v) nếu lượng Hgb vượt quá 11,0 g/dL thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc thấp hơn 10,5 g/dL, rồi tiếp tục sử dụng liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó được phẩm này được dùng sao cho (i) bệnh nhân dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1; (ii) nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn thì điều chỉnh liều hàng ngày đến 150 mg/ngày; (iii) nếu Hgb tăng nhanh trong quá trình

điều trị thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày; (iv) nếu Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL thì tăng liều hàng ngày lên 150 mg/ngày; và (v) nếu lượng Hgb vượt quá 12,0 g/dL thì giảm liều hàng ngày xuống 150 mg/ngày, và nếu lượng Hgb vượt quá 13,0 g/dL thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc thấp hơn 12,5 g/dL, rồi tiếp tục sử dụng liều hàng ngày đã giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo một số phương án, giá trị đường cơ sở được xác định ngay trước khi dùng hợp chất 1 lần thứ nhất.

Theo một số phương án, Hgb tăng nhanh nếu Hgb tăng nhiều hơn 1,0 g/dL trong thời gian 2 tuần.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày tối đa là 600 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày không được tăng nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần trong suốt quá trình điều trị.

Theo các phương án cụ thể hơn, việc giảm liều hàng ngày có thể xảy ra nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần trong suốt quá trình điều trị.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu là 300 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng hai viên nén, mỗi viên gồm 150 mg hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu là 450 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng ba viên nén, mỗi viên gồm 150 mg hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào buổi sáng.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào thời điểm từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều.

Theo các phương án nhất định, hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 1.

Theo các phương án nhất định, hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 2.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A là đồ thị đường thể hiện các kết quả sinh khả dụng tương đối - nồng độ huyết tương của hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 1 và Dược phẩm 2 dạng viên nén như được mô tả ở mục 6.2.

Fig.1B là đồ thị bán lôgarit thể hiện các kết quả sinh khả dụng tương đối - nồng

độ huyết tương của hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 1 và Dược phẩm 2 dạng viên nén như được mô tả ở mục 6.2.

Fig.2A là đồ thị đường thể hiện các kết quả ảnh hưởng của thức ăn - nồng độ huyết tương của hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 2 dạng viên nén như được mô tả ở mục 6.2 khi đói và khi no.

Fig.2B là đồ thị bán lôgarit thể hiện các kết quả ảnh hưởng của thức ăn - nồng độ huyết tương của hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 2 dạng viên nén như được mô tả ở mục 6.2 khi đói và khi no.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và ngăn ngừa bệnh thiếu máu ở bệnh nhân, trong đó dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng dược lý của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách. Theo các phương án nhất định, lượng có tác dụng dược lý là lượng thích hợp làm tăng lượng huyết sắc tố lên ít nhất khoảng 0,2 g/dL, 0,3 g/dL, 0,4 g/dL, 0,5 g/dL, ít nhất khoảng 0,6 g/dL, ít nhất khoảng 0,7 g/dL, ít nhất khoảng 0,8 g/dL, ít nhất khoảng 0,9 g/dL, ít nhất khoảng 1,0 g/dL, ít nhất khoảng 1,2 g/dL hoặc ít nhất khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố đường cơ sở ở bệnh nhân, đồng thời: a) khôi phục hoặc duy trì chu kỳ ngày đêm của lượng EPO huyết thanh; và/hoặc b) tăng khả năng liên kết sắt tổng số; và/hoặc c) tăng khả năng liên kết sắt tổng số mà không làm tăng đáng kể lượng sắt tổng số; và/hoặc d) không làm giảm đáng kể lượng hepcidin.

Các dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị tổng quát được mô tả ở mục 5.5. Các bệnh có thể được điều trị với các hợp chất và phương pháp theo sáng chế được mô tả ở mục 5.6. Phác đồ điều trị và phác đồ liều sử dụng các hợp chất này được mô tả ở mục 5.7. Các liệu pháp kết hợp sử dụng các dược phẩm theo sáng chế được mô tả ở mục 5.8. Quần thể bệnh nhân cụ thể được điều trị với các hợp chất và

phương pháp theo sáng chế được mô tả ở mục 5.4. Các dược phẩm cụ thể được sử dụng trong phác đồ điều trị cho quần thể bệnh nhân theo sáng chế được mô tả ở mục 5.3.

5.1. Định nghĩa và chữ viết tắt

Theo các phương án nhất định, như được sử dụng xuyên suốt bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ của sáng chế, từ “bao gồm” và các từ tương tự, như “gồm có” và “chứa”, có nghĩa là bao gồm nhưng không giới hạn, và không có có mục đích loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia, các thành phần, các số nguyên hoặc các bước khác. Theo các phương án nhất định, như được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ rõ trong các trường hợp cụ thể. Do vậy, ví dụ, khi nói “thành phần”, tức là có thể còn bao gồm hai hoặc nhiều thành phần như vậy. Theo các phương án nhất định, khái niệm “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả đứng sau đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra và phần mô tả bao gồm các ví dụ trong đó sự kiện hoặc trường hợp đó có thể xảy ra và các ví dụ trong đó sự kiện hoặc trường hợp đó không xảy ra.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “alkyl” là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không vòng no có, ví dụ, từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 9 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkyl tiêu biểu bao gồm -metyl, -etyl, -n-propyl, -n-butyl, -n-pentyl và -n-hexyl; còn các alkyl mạch nhánh bao gồm -isopropyl, -sec-butyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -iso-pentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,3-dimetylbutyl và các hợp chất tương tự.

Các đơn vị C₁₋₆ alkyl bao gồm các ví dụ không giới hạn sau đây: metyl (C₁), etyl (C₂), n-propyl (C₃), iso-propyl (C₃), n-butyl (C₄), sec-butyl (C₄), iso-butyl (C₄), tert-butyl (C₄), n-pentyl (C₅), tertpentyl (C₅), neo-pentyl (C₅), iso-pentyl (C₅), sec-pentyl (C₅), 3-pentyl (C₅), n-hexyl (C₆), iso-hexyl (C₆), neo-hexyl (C₆), 3-metylpentyl (C₆), 4-metylpentyl (C₆), 3-metylpentan-2-yl (C₆), 4-metylpentan-2-yl (C₆), 2,3-dimetylbutyl (C₆), 3,3-dimetylbutan-2-yl (C₆), 2,3-dimetylbutan-2-yl (C₆) và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “alkenyl” là chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không vòng không no một phần chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có, ví dụ, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl tiêu

biểu bao gồm propenyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “alkynyl” là chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không vòng không no một phần chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có, ví dụ, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl tiêu biểu bao gồm propynyl, butynyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “alkoxy” là nhóm alkyl-O trong đó nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên. Các nhóm alkoxy tiêu biểu bao gồm methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy và n-butoxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “xycloalkyl” là nhóm alkyl mạch vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon có vòng đơn. Các nhóm xycloalkyl tiêu biểu bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “xycloalkenyl” là nhóm alkyl mạch vòng không no một phần chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon có vòng đơn. Các nhóm xycloalkenyl tiêu biểu bao gồm cyclopropenyl và cyclobutenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “xycloalkoxy” là nhóm xycloalkyl-O, trong đó nhóm xycloalkyl như được định nghĩa ở trên. Các nhóm xycloalkoxy tiêu biểu bao gồm cyclopropyloxy, cyclobutyloxy và cyclopentyloxy và cyclohexyloxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “haloalkyl” là nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nguyên tử hydro được thế các bằng nguyên tử halogen. Các nhóm haloalkyl tiêu biểu bao gồm CF₃, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CF₃CH₂CH₂ và CF₃CF₂.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “haloxycloalkyl” là nhóm xycloalkyl như được định nghĩa ở trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nguyên tử hydro được thế các bằng nguyên tử halogen. Các nhóm haloxycloalkyl tiêu biểu bao gồm 2,2-difloxycyclopropyl, 2,2-dicloxycyclopropyl, 2,2-dibromxycyclopropyl, tetrafloxycyclopropyl, 3,3-difloxycyclobutyl và 2,2,3,3-tetrafloxycyclobutyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “heteroxycloalkyl” là vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử, tốt hơn là 5 hoặc 6 nguyên tử, trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, S và NR” và các nguyên tử còn lại là cacbon. Không có các nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liền kề trong vòng. Các nhóm

heteroxycloalkyl tiêu biểu là piperidyl, pyrrolidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, 1,3-dioxolany, 1,4-dioxany, oxazoliny, tetrahydrofurany, tetrahydrothiophenyl và tetrahydrothiopyrany.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “aryl” là hệ đơn vòng hoặc đa vòng thơm có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl tiêu biểu bao gồm phenyl và naphthyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “heteroaryl” là vòng đơn, vòng đôi hoặc nhóm dị vòng thơm kết hợp với benzo có từ 5 đến 10 nguyên tử bao gồm từ 2 đến 9 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S, miễn là vòng không chứa nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liền kề. Các N-oxit của nitơ trong vòng cũng được bao gồm. Các nhóm heteroaryl đơn vòng tiêu biểu bao gồm pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furany, pyroryl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl và triazolyl. Các nhóm heteroaryl vòng đôi tiêu biểu là naphthyridyl (ví dụ, 1,5 hoặc 1, 7), imidazopyridyl, pyridopyrimidinyl và 7-azaindolyl. Các nhóm heteroaryl kết hợp với benzo bao gồm indolyl, quinolyl, isoquinolyl, phtalazinyl, benzothienyl (tức là, thianaphtenyl), benzimidazolyl, benzofurany, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl và benzofurazanyl. Tất cả đồng phân vị trí được xem xét, ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “hợp chất”, “chất tương tự”, “được phẩm chứa chất” đều có thể dùng để chỉ chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza theo sáng chế, bao gồm tất cả các dạng đối quang, dạng không đối quang, muối, chất hỗn biến và các chất tương tự khác. Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng muối, ví dụ, muối của tất cả các nhóm bazơ, không kể những cái khác, như amin, cũng như muối của các nhóm axit, không kể những cái khác, như axit carboxylic. Ví dụ không giới hạn về các anion mà có thể tạo muối được dùng với các nhóm bazơ bao gồm: clorua, bromua, iodua, sulphat, bisulphat, cacbonat, bicarbonat, phosphat, format, axetat, propionat, butyrat, pyruvat, lactat, oxalat, malonat, maleat, succinat, tartrat, fumarat, xitrat và các nhóm tương tự. Ví dụ không giới hạn về các cation mà có thể tạo muối được dùng ở dạng anion của các nhóm thể axit trên hợp chất theo sáng chế bao gồm: natri, liti, kali, canxi, magie, kẽm, bitmut và các cation tương tự. Ví dụ không giới hạn về các cation có thể tạo muối được dùng ở dạng anion của các nhóm

thể phenolic, aryl alcohol hoặc heteroaryl alcohol trên hợp chất theo sáng chế bao gồm: natri, liti, và kali. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “hợp chất”, “chất tương tự” và “được phẩm chứa chất” được sử dụng thay thế cho nhau trong cả bản mô tả này.

Nên lưu ý rằng nếu cấu trúc được mô tả khác với tên gọi của cấu trúc này, thì cấu trúc được mô tả được ghi nhận theo khối lượng. Ngoài ra, nếu cấu trúc lập thể hóa học của cấu trúc hoặc một phần cấu trúc không được chỉ ra, ví dụ, dòng in đậm hoặc nét đứt, cấu trúc hoặc một phần cấu trúc được hiểu là bao gồm tất cả các đồng phân lập thể của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh thiếu máu” là được ghi nhận trong lĩnh vực kỹ thuật và được xác định theo ngưỡng huyết sắc tố như sau:

Nhóm tuổi hoặc giới tính	Ngưỡng huyết sắc tố (g/dL)
Trẻ em (0,50-4,99 tuổi)	11,0
Trẻ em (5,00-11,99 tuổi)	11,5
Trẻ em (12,00-14,99 tuổi)	12,0
Nữ không mang thai ($\geq 15,00$ tuổi)	12,0
Nữ mang thai	11,0
Nam ($\geq 15,00$ tuổi)	13,0

Bệnh thiếu máu có thể là bệnh mạn tính (ví dụ, bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát do suy tim mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát do tuổi già, bệnh thiếu máu do bệnh mạn tính, như bệnh viêm ruột hoặc viêm khớp dạng thấp, hội chứng rối loạn sinh tủy, chứng xơ hóa tủy xương và các bệnh thiếu máu rối loạn sản sinh hoặc giảm sản sinh tủy khác), bệnh cấp tính (ví dụ, bệnh thiếu máu do hóa trị liệu như hóa trị liệu để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm gan C hoặc các bệnh mạn tính khác mà làm giảm sản sinh tủy xương), bệnh cấp tính (ví dụ, mất máu do chấn thương hoặc phẫu thuật), bệnh liên quan đến dinh dưỡng (ví dụ, bệnh thiếu sắt hoặc thiếu vitamin B12), hoặc các bệnh liên quan đến huyết sắc tố (ví dụ, bệnh tế bào hình lưỡi liềm, bệnh tan máu bẩm sinh, v.v.), hoặc bệnh thiếu máu do sinh non hoặc bệnh thiếu máu do truyền máu tự thân.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh thiếu máu không nghiêm trọng” đề cập đến bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu trong đó nồng độ hemoglobin ít nhất là 9,0 g/dL. Theo các phương án này, bệnh thiếu máu không nghiêm trọng dùng để chỉ bệnh thiếu máu ở bệnh nhân, trong đó bệnh nhân không cần phải truyền máu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(các) liều” có nghĩa là lượng hợp chất hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó được dùng vào một lần. Liều có thể bao gồm dạng liều đơn vị một đơn vị, hoặc cũng có thể bao gồm dạng liều đơn vị nhiều hơn một đơn vị (ví dụ, liều đơn có thể bao gồm hai viên nén), hoặc thậm chí là dạng liều đơn vị ít hơn một đơn vị (ví dụ, liều đơn có thể bao gồm nửa viên nén). Theo đó, nếu hợp chất được dùng với liều hàng ngày là 450 mg, ngày một lần, thì liều của hợp chất có thể là 3 viên nén, mỗi viên chứa 150 mg hợp chất dùng ngày một lần.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “liều hàng ngày” dùng để chỉ lượng hợp chất, hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo đó, liều hàng ngày có thể được dùng cùng một lúc (tức là, dùng một lần một ngày) hoặc liều hàng ngày được chia ra sao cho hợp chất được dùng hai lần, ba lần, hoặc thậm chí bốn lần một ngày. Nếu liều hàng ngày được dùng mỗi ngày mà không bị gián đoạn, thì việc sử dụng liều này được gọi là việc sử dụng liều “liên tục”.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(các) dạng liều đơn vị” bao gồm viên nén; viên nén bọc; viên nang, ví dụ như viên nang mềm gelatin đàn hồi; gói; viên nhện; viên ngậm dẹp; viên ngậm hình thoi; dạng phân tán; bột; dung dịch; gel; dạng liều lỏng thích hợp cho bệnh nhân dùng theo đường miệng hoặc qua da, bao gồm huyền phù (ví dụ, huyền phù lỏng có nước hoặc không có nước), nhũ tương (ví dụ, nhũ tương dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu), dung dịch và dạng còn ngọt; và dạng rắn vô trùng (ví dụ, dạng rắn kết tinh hoặc không kết tinh) mà có thể được pha tái lập để tạo ra các dạng liều lỏng thích hợp cho bệnh nhân dùng theo đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Dạng liều đơn vị không nhất thiết phải được dùng ở dạng liều đơn và cũng không nhất thiết phải dùng ở dạng liều đơn vị một đơn vị mà tạo nên liều tổng thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lượng có tác dụng” dùng để chỉ lượng

hợp chất hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó đủ để tạo ra tác dụng điều trị có lợi trong việc điều trị bệnh hoặc trì hoãn hoặc giảm thiểu các triệu chứng liên quan đến bệnh. Các lượng có tác dụng được ưu tiên cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “ngăn ngừa”, “việc ngăn ngừa” và “sự ngăn ngừa” đã được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật, và khi được sử dụng liên quan đến tình trạng, như tình trạng tái phát tại chỗ (ví dụ, đau), bệnh như bệnh ung thư, kết hợp nhiều triệu chứng như là suy tim hoặc tình trạng bất kỳ khác, thì đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này, và bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó, mà làm giảm tần suất, hoặc trì hoãn sự xuất hiện, các triệu chứng của tình trạng bệnh ở đối tượng so với đối tượng không dùng được phẩm này. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất không được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, tình trạng là bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự giảm sản sinh nội sinh erythropoietin (EPO) hay bệnh hoặc tình trạng liên quan đến các thiếu hụt trong việc sản sinh huyết sắc tố nội sinh, chẳng hạn như bệnh thiếu máu hoặc bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” và “sự điều trị” được dùng để chỉ việc phục hồi, làm giảm hoặc dùng các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng và tình trạng nhẹ hơn tình trạng bệnh lý để cải thiện hoặc ổn định tình trạng của đối tượng. Thuật ngữ “điều trị” và “sự điều trị” cũng được dùng để chỉ việc tiêu diệt hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh. Theo các phương án nhất định, các thuật ngữ này được dùng để chỉ việc làm giảm sự phát triển hoặc chuyển biến xấu của bệnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh dùng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “muối được dùng” đề cập đến muối được điều chế từ axit hoặc bazơ không độc chấp nhận được trong lĩnh vực được bao gồm các axit và các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối bổ sung bazơ chấp nhận được trong lĩnh vực được thích hợp cho hợp chất có cấu trúc là Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất

12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 và Chất chuyển hóa 2 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri, liti, kali, canxi, magie, kẽm, bitmut, amoni (bao gồm amoni được thế alkyl), amino axit (ví dụ, lysin, ornithin, arginin hoặc glutamin), trometamin và meglumin. Các axit không độc thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các axit vô cơ và hữu cơ, ví dụ như axetic, anginic, anthranilic, bezenesunfonic, benzoic, camphosunfonic, xitric, etanesunfonic, fomic, fumaric, furoic, galactoronic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, propionic, salixylic, stearic, succinic, sunfanilic, sunfuric, axit tartaric và axit p-toluenesunfonic. Các ví dụ khác về các muối được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này có trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd ed., Pharmaceutical Press, (2012).

Theo các phương án nhất định, “dược dụng” hay “chấp nhận được trong lĩnh vực dược” có nghĩa là chất không có tác dụng về mặt sinh học hoặc các tác dụng không mong muốn khác, tức là, chất này có thể được dùng cho đối tượng cùng với hợp chất hoạt tính thích hợp mà không gây ra các tác dụng sinh học không chấp nhận được về phương diện lâm sàng hoặc tương tác theo cách có hại với bất kỳ thành phần nào khác có trong dược phẩm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hydrat” được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, mà còn bao gồm lượng nước theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ liên kết bởi lực tương tác giữa các phân tử không hóa trị.

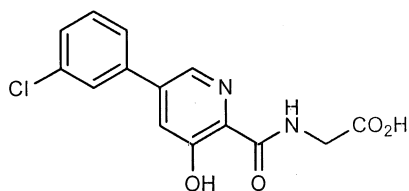
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, mà còn bao gồm lượng dung môi theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ, ngoài nước, liên kết bởi lực tương tác giữa các phân tử không hóa trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi được chỉ ra theo cách khác, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” được dùng để chỉ sai số có thể chấp nhận được đối với giá trị cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, mà phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc xác định giá trị. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là nằm trong phạm vi độ lệch chuẩn 1, 2, 3 hoặc 4. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ”

có nghĩa là nằm trong 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% hoặc 0,05% giá trị hoặc khoảng giá trị xác định. Theo các phương án nhất định, khoảng giá trị có thể được thể hiện trong bản mô tả này ở dạng “khoảng” một giá trị cụ thể và/hoặc đến “khoảng” một giá trị cụ thể khác. Nếu khoảng giá trị này được thể hiện, một khía cạnh khác bao gồm các giá trị nằm trong khoảng từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến một giá trị cụ thể khác. Tương tự như vậy, nếu các giá trị được thể hiện ở dạng xấp xỉ, bằng cách sử dụng từ đứng trước là “khoảng”, thì nên hiểu rằng giá trị cụ thể tạo ra một khía cạnh khác. Cũng nên hiểu rằng các giá trị cuối của mỗi khoảng giá trị vừa liên quan mật thiết với giá trị cuối còn lại, vừa độc lập với giá trị cuối còn lại. Cũng nên hiểu rằng, đối với các giá trị được thể hiện trong bản mô tả này, mỗi giá trị đều được bộc lộ ở dạng “khoảng” giá trị cụ thể và chính giá trị đó. Ví dụ, nếu giá trị “10” được bộc lộ, thì “khoảng 10” cũng được bộc lộ. Nên hiểu rằng, nếu giá trị được bộc lộ, thì “nhỏ hơn hoặc bằng” giá trị, “lớn hơn hoặc bằng” giá trị và các khoảng giá trị có thể nằm giữa các giá trị cũng được bộc lộ, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, nếu giá trị “10” được bộc lộ, thì “nhỏ hơn hoặc bằng 10” và “lớn hơn hoặc bằng 10” cũng được bộc lộ. Nên hiểu rằng, tất cả dữ liệu của đơn này được thể hiện ở nhiều dạng khác nhau và dữ liệu này tương ứng với các giá trị cuối và các giá trị đầu và các khoảng giá trị cho tổ hợp bất kỳ của các giá trị điểm dữ liệu. Ví dụ, nếu điểm dữ liệu cụ thể là “10” và điểm dữ liệu cụ thể “15” được bộc lộ, thì nên hiểu rằng các giá trị lớn hơn, lớn hơn hoặc bằng, nhỏ hơn, nhỏ hơn hoặc bằng, và bằng 10 và 15 cũng như các giá trị nằm trong khoảng từ 10 đến 15 đều được xem là được bộc lộ. Cũng nên hiểu rằng mỗi đơn vị nằm trong khoảng hai đơn vị cụ thể cũng được bộc lộ. Ví dụ, nếu 10 và 15 được bộc lộ, thì 11, 12, 13, 14 cũng được bộc lộ.

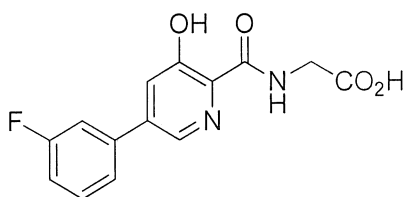
Theo các phương án nhất định, thuật ngữ đối tượng hay bệnh nhân được dùng để chỉ động vật có vú, chẳng hạn như con người, chuột nhắt, chó, lừa, ngựa, chuột cống, chuột lang, chim hoặc khỉ. Theo các phương án cụ thể, đối tượng hoặc bệnh nhân là con người.

Theo các phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất 1, cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic có cấu trúc



Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic, trong khi theo các phương án nhất định khác, hợp chất có thể là muối được dụng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất có thể là thể solvat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất có thể là hydrat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng ban đầu của nó (tức là, không phải muối, solvat hay hydrat). Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế là hợp chất 7, cụ thể là axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic có cấu trúc



Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic, trong khi theo các phương án nhất định khác, hợp chất có thể là muối được dụng của axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định khác, hợp chất có thể là thể solvat của axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định khác, hợp chất có thể là hydrat của axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng ban đầu của nó (tức là, không phải muối, solvat hay hydrat). Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được dụng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “HIF prolyl hydroxylaza” đã được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được viết tắt là “PHD”. HIF prolyl hydroxylaza cũng được biết đến như là “protein chứa vùng prolyl hydroxylaza” mà có

thể được viết tắt là “PHD”. Có 3 đồng phân PHD khác nhau, PHD1, PHD2, và PHD3, còn được đề cập lần lượt là EGLN2, EGLN1 và EGLN3, hoặc HPH3, HPH2 và HPH1. Theo các phương án nhất định, HIF prolyl hydroxylaza có thể được dùng để chỉ đích cụ thể của enzym (ví dụ, HIF-1 α prolyl hydroxylaza, HIF-2 α prolyl hydroxylaza và/hoặc HIF-3 α prolyl hydroxylaza).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “Dược phẩm 1” và “Dược phẩm 2” là các dược phẩm chứa hợp chất 1 như được mô tả trong mục 6.2.

Các chữ viết tắt và chữ viết tắt từ chữ cái đầu khác được trình bày ở bảng dưới đây.

ACTH	adrenocorticotrophic hormone - hoocmon kích thích vỏ thượng thận
AE	adverse event - biến cố bất lợi
ALT	alanin aminotransferaza (SGPT)
ANOVA	analysis of variance - phân tích phương sai
AST	aspartat aminotransferaza (SGOT)
BUN	blood urea nitrogen - nitơ ure máu
C	Độ C
CBC	complete blood count - công thức máu
CHF	congestive heart failure - suy tim sung huyết
CKD	chronic kidney disease - bệnh thận mạn tính
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Hợp tác dịch tễ học bệnh thận mạn tính
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CPK	creatin phosphokinaza
CRF	case report form - bệnh án nghiên cứu
CRO	contract research organization - tổ chức nghiên cứu lâm sàng
CS	clinically significant - có ý nghĩa về mặt lâm sàng
CV	cardiovascular - tim mạch

CVD	cardiovascular disease - bệnh tim mạch
dL	deciliter - đề xi lít
DVT	deep venous thrombosis - huyết khối tĩnh mạch sâu
EAC	Endpoint Adjudication Committee - Ủy ban quyết định điểm tới hạn
ECG	electrocardiogram - điện tâm đồ
EDC	electronic data capture - nắm bắt dữ liệu điện tử
eGFR	estimated glomerular filtration rate - tốc độ lọc cầu thận ước tính
EOT	end of treatment - kết thúc điều trị
EPO	erythropoietin
ESA	erythropoiesis-stimulating agent - chất kích thích sự tạo hồng cầu
ESRD	end-stage renal disease - bệnh thận giai đoạn cuối
EU	Liên minh Châu Âu
F	độ F
FDA	Food and Drug Administration - Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm
g	gam
GCP	Good Clinical Practice - thực hành lâm sàng tốt
GFR	glomerular filtration rate - tốc độ lọc cầu thận
GMP	Good Manufacturing Practice - thực hành sản xuất tốt
HA	health authority - quyền y tế
HDL	high-density lipoprotein - lipoprotein mật độ cao
Hgb	hemoglobin - huyết sắc tố
HIF	hypoxia-inducible factor - nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết

HIFPH	hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase - nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết prolyl-hydroxylaza
HIF-PHI	hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor - chất ức chế prolyl-hydroxylaza nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết
IC ₅₀	50% inhibitory concentration - nồng độ ức chế 50%
ICH	International Conference on Harmonization - Hội nghị quốc tế về sự hài hòa
IDMC	Independent Data Monitoring Committee - Hội đồng giám sát dữ liệu độc lập
IDMS	isotope dilution mass spectrometry - khối phổ pha loãng đồng vị
IEC	independent ethics committee - Hội đồng đạo đức độc lập
INR	international normalized ratio - tỷ lệ tiêu chuẩn quốc tế
IRB	institutional review board - Hội đồng xét duyệt định chế
IV	intravenous(ly) - trong tĩnh mạch
IWR	interactive web response - hỏi đáp tương tác trực tuyến
JSDT	Japanese Society for Dialysis Therapy - Hiệp hội liệu pháp thẩm tách Nhật Bản
JSN	Japanese Society of Nephrology - Hiệp hội thận học Nhật Bản
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes - Bệnh thận: Cải thiện các kết quả toàn cầu
kg	kilogam
LDH	lactat dehydrogenaza
LDL	low-density lipoprotein - lipoprotein mật độ thấp
LLN	lower limit of normal - giới hạn thấp của lượng bình thường

MACE	major adverse cardiovascular events - các biến cố bất lợi chính lên tim mạch
MCH	mean corpuscular (cell) hemoglobin - lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (tế bào)
MCHC	mean corpuscular (cell) hemoglobin concentration - nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (tế bào)
MCV	mean corpuscular (cell) volume - thể tích trung bình hồng cầu (tế bào)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities - Từ điển thuật ngữ Y khoa sử dụng trong đăng ký thuốc
μM	micromol
mg	milligram
mL	milimet
mARN	axit ribonucleic thông tin
MTD	liều dung nạp tối đa
NDD-CKD	non-dialysis dependent chronic kidney disease - bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách
ng	nanogram
PD	dược lực học
PE	pulmonary embolism - tắc mạch phổi
PHD	vùng prolyl 4-hydroxylaza
PK	pharmacokinetic - dược động học
PP	per protocol - theo quy trình
PT	prothrombin time - thời gian prothrombin
PTT	partial thromboplastin time - thời gian thromboplastin từng phần
QA	quality assurance - đảm bảo chất lượng

QC	quality control - kiểm soát chất lượng
RBC	red blood cell - tế bào hồng cầu
RDW	red cell distribution width - phân bố kích thước hồng cầu
ROW	rest of world - các nước còn lại
SAE	serious adverse event - biến cố bất lợi nghiêm trọng
SAP	Statistical Analysis Plan - Kế hoạch phân tích thống kê
SC	subcutaneous(ly) - dưới da
SGOT	glutamic oxaloacetic transaminaza huyết thanh (AST)
SGPT	glutamic pyruvate transaminaza huyết thanh (ALT)
SmPC	summary of product characteristics - tóm tắt các đặc tính sản phẩm
SV	Screening visit - Khám sàng lọc
TIBC	total iron binding capacity - khả năng liên kết sắt tổng số
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy - Liệu pháp thử nghiệm để làm giảm các biến cố liên tim mạch bằng Aranesp
TSAT	transferrin saturation - bão hòa transferin
uACR	urine albumin-to-creatinine ratio - tỷ lệ urin albumin và creatinin
ULN	upper limit of normal - giới hạn trên của lượng bình thường
US	Hoa Kỳ
VEGF	vascular endothelial growth factor - yếu tố tăng trưởng nội mô
WBC	white blood cell - tế bào bạch cầu
WHO	World Health Organization - Tổ chức Y tế thế giới

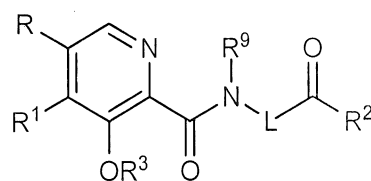
5.2. Hợp chất

Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng với phương pháp và chế phẩm theo sáng chế là chất điều biến của HIF prolyl hydroxylaza. Theo các phương án

cụ thể hơn, hợp chất được sử dụng với phương pháp theo sáng chế là chất điều biến của HIF-1-alpha prolyl hydroxylaza. Mặt khác, theo các phương án cụ thể hơn, hợp chất được sử dụng với phương pháp theo sáng chế là chất điều biến của HIF-2-alpha prolyl hydroxylaza. Theo các phương án cụ thể hơn, hợp chất được sử dụng với phương pháp theo sáng chế là chất điều biến của HIF-2-alpha prolyl hydroxylaza mà hoạt động kháng HIF-2-alpha prolyl hydroxylaza hơn là HIF-1-alpha prolyl hydroxylaza ít nhất 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 500%, 750% hoặc ít nhất 1000%. Vì vậy, theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với phương pháp theo sáng chế ưu tiên ổn định HIF-2-alpha hơn là HIF-1-alpha. Để xác định sự ổn định ưu tiên HIF-2-alpha hơn HIF-1-alpha, nồng độ HIF-1-alpha và HIF-2-alpha ở đối tượng có và không có hợp chất thử nghiệm có thể được xác định bằng cách sử dụng kit ELISA HIF-1-alpha và HIF-2-alpha. Lưu ý rằng, các kháng thể sơ cấp trong các kit tương ứng không phản ứng chéo với HIF khác (tức là, kháng thể sơ cấp kháng HIF-1-alpha phản ứng miễn dịch đặc hiệu với HIF-1-alpha và không phản ứng chéo với HIF-2-alpha; kháng thể sơ cấp kháng HIF-2-alpha phản ứng miễn dịch đặc hiệu với HIF-2-alpha và không phản ứng chéo với HIF-1-alpha).

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế mà là chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha là carboxamit dị vòng. Theo các phương án này, carboxamit dị vòng được chọn từ pyridin carboxamit, quinolin carboxamit và isoquinolin carboxamit.

Theo các phương án nhất định, chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha có cấu trúc Công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó

R và R¹ độc lập là:

(i) hydro

(ii) phenyl được thế hoặc không được thế; hoặc

(iii) heteroaryl được thế hoặc không được thế;

phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) C₁-C₄ alkyl;

(ii) C₃-C₄ xycloalkyl;

(iii) C₁-C₄ alkoxy;

(iv) C₃-C₄ xycloalkoxy;

(v) C₁-C₄ haloalkyl;

(vi) C₃-C₄ haloxyaloalkyl;

(vii) halogen;

(viii) xyano;

(ix) NHC(O)R⁴;

(x) C(O)NR^{5a}R^{5b}; và

(xi) heteroaryl; hoặc

(xii) hai phần tử thế liên kết với nhau tạo thành vòng hợp nhất có từ 5 đến 7 nguyên tử;

R⁴ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl;

R^{5a} và R^{5b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) C₁-C₄ alkyl;

(iii) C₃-C₄ xycloalkyl; hoặc

(iv) R^{5a} và R^{5b} liên kết với nhau tạo thành vòng có từ 3 đến 7 nguyên tử;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) OR⁶

(ii) NR^{7a}R^{7b}; và

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl;

R^{7a} và R^{7b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl; hoặc

(iii) R^{7a} và R^{7b} liên kết với nhau tạo thành vòng có từ 3 đến 7 nguyên tử;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl và ethyl;

L là đơn vị liên kết có cấu trúc $-[C(R^{8a}R^{8b})]_n-$

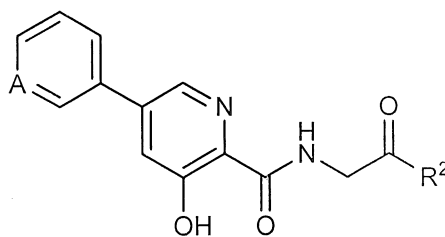
R^{8a} và R^{8b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm hydro, methyl và ethyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 tới 3; và

R⁹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro và methyl.

Theo các phương án cụ thể hơn, trong Công thức (I), cả R và R¹ đều không phải là hydro.

Theo các phương án nhất định, chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha có cấu trúc Công thức (II):



Công thức (II)

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó

A được chọn từ nhóm bao gồm CR', N, N⁺-O⁻ và N⁺(C₁-C₆ alkyl);

R' được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ xycloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₄-C₇ heteroxycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, NH₂, NHR'', N(R'')₂, NHC(O)R'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)₂R'', S(O)NHR'', S(O)₂NHR'', S(O)NR''₂, S(O)₂NR''₂, C(O)R'', CO₂H, CO₂R'', C(O)NH₂, C(O)NHR'', C(O)NR''₂, CN, CH₂CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH(CN), N(CN)₂, CH(CN)₂, C(CN)₃; và

R'' được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ heteroxycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl và C₅-C₁₀ heteroaryl; và trong đó C₁-

C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc C₄-C₇ heteroxycloalkyl được thể tùy ý với oxo, NH₂, NHR'', N(R'')₂, F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)₂R'', S(O)NHR'', S(O)₂NHR'', S(O)NR''₂, S(O)₂NR''₂, C(O)R'', CO₂H, CO₂R'', C(O)NH₂, C(O)NHR'', C(O)NR''₂, CN, CH₂CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH(CN), N(CN)₂, CH(CN)₂, C(CN)₃; và trong đó C₆-C₁₀ aryl hoặc C₅-C₁₀ heteroaryl là được thể tùy ý với C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ xycloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₄-C₇ heteroxycloalkyl, C₆ aryl, C₅-C₆ heteroaryl, NH₂, NHR'', N(R'')₂, NHC(O)R'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)₂R'', S(O)NHR'', S(O)₂NHR'', S(O)NR''₂, S(O)₂NR''₂, C(O)R'', CO₂H, CO₂R'', C(O)NH₂, C(O)NHR'', C(O)NR''₂, CN, CH₂CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH(CN), N(CN)₂, CH(CN)₂ hoặc C(CN)₃; và trong đó hai nhóm R'' trên nitơ có thể liên kết với nhau để tạo thành vòng có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, lưu huỳnh bao gồm nguyên tử nitơ liên kết với hai nhóm R''.

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

OR⁶;

NR^{7a}R^{7b}; và

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl;

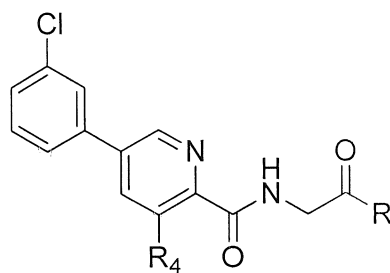
R^{7a} và R^{7b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

hydro;

C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl; hoặc

R^{7a} và R^{7b} liên kết với nhau tạo thành vòng có từ 3 đến 7 nguyên tử;

Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất có cấu trúc Công thức (III):



Công thức (III)

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó

R được chọn từ nhóm bao gồm:

–OR¹; hoặc

–NR²R³; hoặc

–OM¹;

R¹ là:

hydro; hoặc

C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl;

R² và R³ được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

hydro;

C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl; hoặc

R² và R³ có thể liên kết với nhau tạo thành vòng có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh bao gồm nguyên tử nitơ liên kết với R² và R³; và

M¹ là cation; và

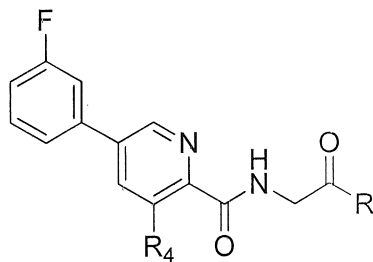
R⁴ là:

–OH; hoặc

–OM²; và

M² là cation.

Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất có cấu trúc Công thức (IV)



Công thức (IV)

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó

R được chọn từ nhóm bao gồm:

- OR¹; hoặc
- NR²R³; hoặc
- OM¹;

R¹ là:

- hydro; hoặc
- C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl;

R² và R³ được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

- hydro;
- C₁-C₄ alkyl hoặc C₃-C₄ xycloalkyl; hoặc

R² và R³ có thể liên kết với nhau tạo thành vòng có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh bao gồm nguyên tử nitơ liên kết với R² và R³; và

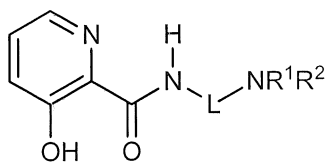
M¹ là cation; và

R⁴ là:

- OH; hoặc
- OM²; và

M^2 là cation.

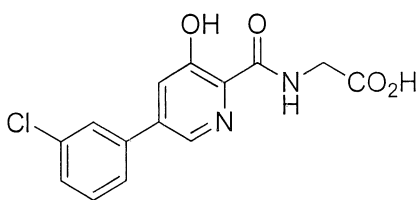
Hợp chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza được mô tả trong bản mô tả này là 3-hydroxy-pyridin-2-carboxamit không được thế hoặc được thế, có cấu trúc Công thức (V) được thể hiện dưới đây:



Công thức (V)

và muối được dụng của nó, trong đó: L là C_{1-6} alkyl; và trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

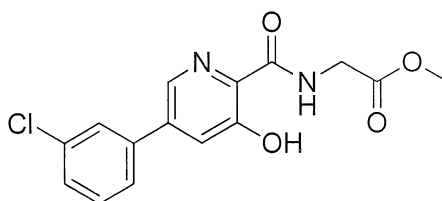
Theo các phương án nhất định, chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF- α là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic (Hợp chất 1):



Hợp chất 1

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó.

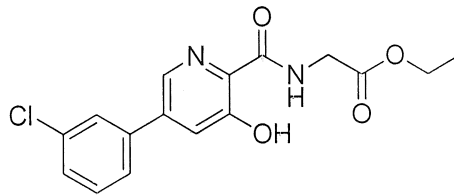
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 2 có cấu trúc:



Hợp chất 2

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó.

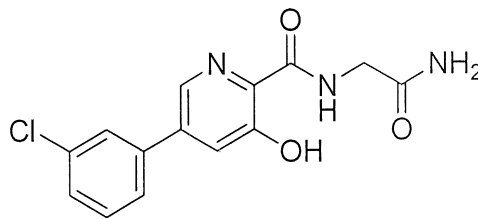
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 3 có cấu trúc:



Hợp chất 3

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

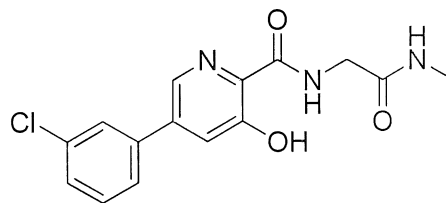
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 4 có cấu trúc:



Hợp chất 4

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

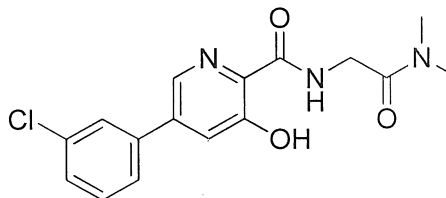
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 5 có cấu trúc:



Hợp chất 5

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 6 có cấu trúc:

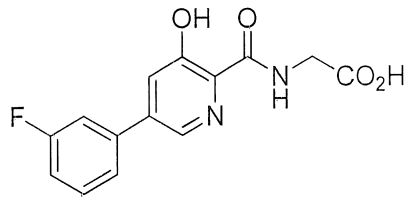


Hợp chất 6

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

Theo các phương án nhất định, chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất

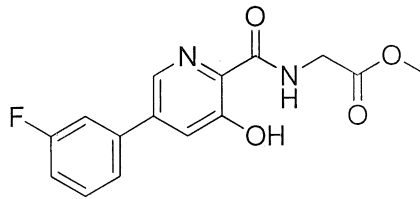
ổn định HIF- α là hợp chất 7 có cấu trúc:



Hợp chất 7

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

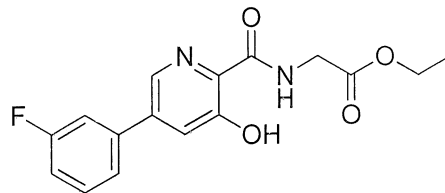
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 8 có cấu trúc:



Hợp chất 8

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

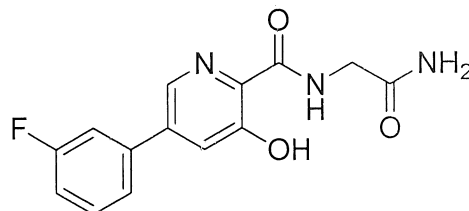
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 9 có cấu trúc:



Hợp chất 9

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

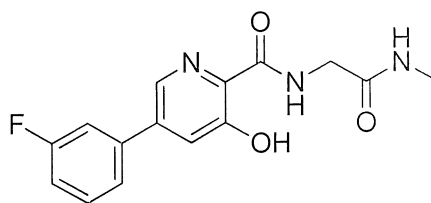
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 10 có cấu trúc:



Hợp chất 10

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

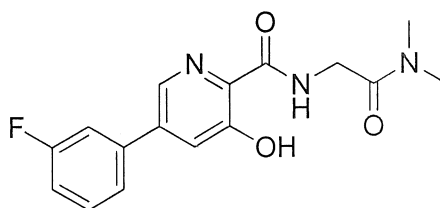
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 11 có cấu trúc:



Hợp chất 11

hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

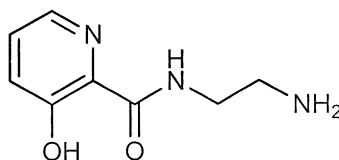
Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 12 có cấu trúc:



Hợp chất 12

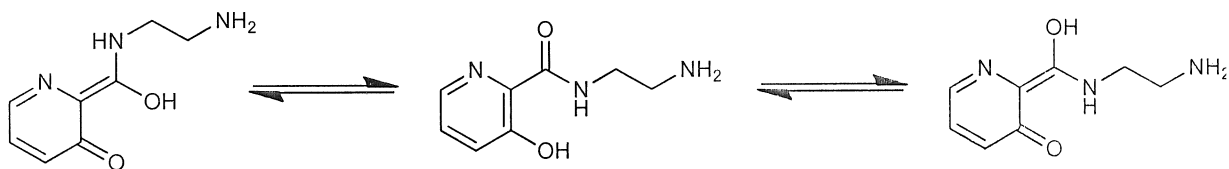
hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó.

Theo các phương án nhất định, chất ổn định HIF là hợp chất 13 có cấu trúc:



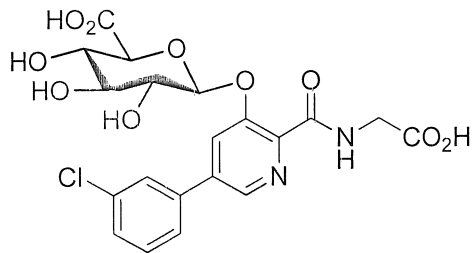
Hợp chất 13

gọi là N-(2-aminoethyl)-3-hydroxy-pyridin-2-carboxamit, bao gồm muối được dùng và chất hỗ biến của nó. Các chất hỗ biến của hợp chất 13 bao gồm:

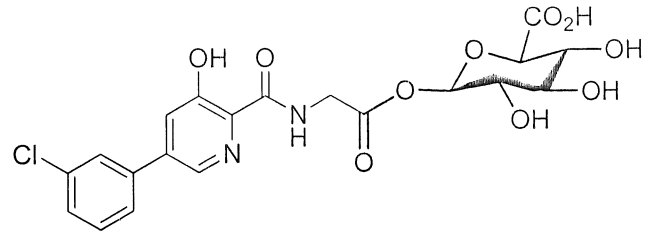


Theo các phương án nhất định, chất chuyển hóa của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11,

hợp chất 12 hoặc hợp chất 13 có thể được sử dụng với phương pháp theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể hơn, chất chuyển hóa này là phenolic glucuronit hoặc acryl-grucuronit.



Chất chuyển hóa 1



Chất chuyển hóa 2

Hợp chất 13 có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất phản ứng và phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này, bao gồm các phương pháp được đề xuất trong Công bố đơn sáng chế Trung Quốc số CN 85107182 A, được công bố ngày 4/8/1987, và Công bố đơn sáng chế Đức số DE 3530046 A1, được công bố ngày 13/3/1986, toàn bộ nội dung của các tài liệu trên được đưa vào bản mô tả này với mục đích tham khảo.

5.3. Dược phẩm

5.3.1. Dược phẩm chứa hợp chất 1

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, chất pha loãng và chất mang không tan, chất phân rã, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy; trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm chất phân rã, chất chảy và/hoặc chất làm trơn; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85% hoặc khoảng 90% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng

theo đường miệng chứa chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45% hoặc khoảng 50%, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất phân rã với lượng khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2,0%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5,0%, khoảng 5,5%, khoảng 6,0%, khoảng 6,5%, khoảng 7%, khoảng 7,5%, khoảng 8%, khoảng 8,5%, khoảng 9,0%, khoảng 9,5% hoặc khoảng 10% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất chảy với lượng khoảng 0,05%, khoảng 0,1%, khoảng 0,15%, khoảng 0,2%, khoảng 0,25%, khoảng 0,3%, khoảng 0,35%, khoảng 0,4%, khoảng 0,45%, khoảng 0,5%, khoảng 0,55%, khoảng 0,6%, khoảng 0,65%, khoảng 0,7%, khoảng 0,75% hoặc khoảng 0,8% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất làm trơn với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,15%, khoảng 0,2%, khoảng 0,25%, khoảng 0,3%, khoảng 0,35%, khoảng 0,4%, khoảng 0,45%, khoảng 0,5%, khoảng 0,55%, khoảng 0,6%, khoảng 0,65%, khoảng 0,7%, khoảng 0,75%, khoảng 0,8%, khoảng 0,85%, khoảng 0,9%, khoảng 0,95%, khoảng 1,0%, khoảng 1,05%, khoảng 1,1%, khoảng 1,15%, khoảng 1,2%, khoảng 1,25%, khoảng 1,3%, khoảng 1,35%, khoảng 1,4%, khoảng 1,45% hoặc khoảng 1,5% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến

5% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,4% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 1,35% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến 3,3% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng; và

trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và thành phần ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành

phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 65% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng khoảng từ 25% khối lượng, chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng, chất chảy với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và chất làm trơn với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1, xenluloza vi tinh thể, glycolat tinh bột natri và hydroxypropyl metylxenluloza, trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm glycolat tinh bột natri, silic dioxit keo, và magie stearat, và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry®.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,4% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 1,35% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, và

hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến 3,3% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 60% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 30% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 65% khối lượng, xenluloza vi tinh thể

với lượng khoảng 25% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 70% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 75% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 15% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 1 với lượng khoảng 80% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 10% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong

đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị bao gồm hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng nằm trong khoảng từ 100 mg đến 1200 mg, từ 200 mg đến 1000 mg, từ 400 mg đến 800 mg, hoặc từ 450 mg đến 600 mg.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 hoặc thậm chí là khoảng 1200 mg. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 40 mg, khoảng 120 mg,

khoảng 150 mg, khoảng 185 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg hoặc thậm chí là khoảng 315 mg. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nang chứa khoảng 40 mg, khoảng 120 mg, khoảng 185 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg hoặc thậm chí là khoảng 300 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 150 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 315 mg hợp chất.

5.3.2. Dược phẩm chứa hợp chất 7

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 7, chất pha loãng và chất mang không tan, chất phân rã, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy; trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm chất phân rã, chất chảy và/hoặc chất làm trơn; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85% hoặc khoảng 90% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng đường miệng chứa chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45% hoặc khoảng 50%, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất phân rã với lượng khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2,0%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5,0%, khoảng 5,5%, khoảng 6,0%, khoảng 6,5%, khoảng 7%, khoảng 7,5%, khoảng 8%, khoảng 8,5%, khoảng 9,0%, khoảng 9,5% hoặc khoảng 10% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất chảy với lượng khoảng 0,05%, khoảng 0,1%, khoảng 0,15%, khoảng 0,2%, khoảng 0,25%, khoảng 0,3%, khoảng 0,35%, khoảng 0,4%, khoảng 0,45%, khoảng 0,5%, khoảng 0,55%, khoảng 0,6%, khoảng 0,65%, khoảng 0,7%, khoảng 0,75% hoặc khoảng 0,8% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng chứa chất làm trơn với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,15%, khoảng 0,2%, khoảng 0,25%, khoảng 0,3%, khoảng 0,35%, khoảng 0,4%, khoảng 0,45%, khoảng 0,5%, khoảng 0,55%, khoảng 0,6%, khoảng 0,65%, khoảng 0,7%, khoảng 0,75%, khoảng 0,8%, khoảng 0,85%, khoảng 0,9%, khoảng 0,95%, khoảng 1,0%, khoảng 1,05%, khoảng 1,1%, khoảng 1,15%, khoảng 1,2%, khoảng 1,25%, khoảng 1,3%, khoảng 1,35%, khoảng 1,4%, khoảng 1,45% hoặc khoảng 1,5% khối lượng, trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,4% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 1,35% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối

lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng, chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến 3,3% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng; và

trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và thành phần ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 65% khối lượng, chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng khoảng từ 25% khối lượng, chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng, và chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng, chất chảy với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và chất làm trơn với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa chất phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó các

thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 7, xenluloza vi tinh thể, glycolat tinh bột natri và hydroxypropyl metylxenluloza, trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm glycolat tinh bột natri, silic đioxit keo, và magie stearat, và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry®.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 4,5% khối lượng, silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,4% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 1,35% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng,

glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến 3,3% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 60% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 30% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 65% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 25% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 70% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối

lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 75% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 15% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng, trong đó thành phần nội hạt chứa hợp chất 7 với lượng khoảng 80% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 10% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng từ 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng từ 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó thành phần phủ màng chứa Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-

flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic) với lượng nằm trong khoảng từ 25 mg đến 2000 mg, từ 50 mg đến 1500 mg, từ 100 mg đến 1200 mg, từ 200 mg đến 1000 mg, từ 400 mg đến 800 mg, hoặc từ 450 mg đến 600 mg.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic) với lượng khoảng 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 hoặc thậm chí là khoảng 1200 mg. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-flophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic) với lượng khoảng 25 mg, khoảng 40 mg, khoảng 120 mg, khoảng 150 mg, khoảng 185 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg hoặc thậm chí là khoảng 315 mg. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nang chứa khoảng 25 mg, khoảng 40 mg, khoảng 120 mg, khoảng 185 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg hoặc thậm chí là khoảng 300 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 150 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 315 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 25 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là axit tự do ở dạng nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, si rô hoặc dạng cồn ngọt chấp nhận được trong lĩnh vực dược chứa khoảng 25 mg, khoảng 40 mg, khoảng 120 mg, khoảng 185 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg hoặc thậm chí là khoảng 300 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là axit tự do ở dạng nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, si

rô hoặc dạng còn ngọt chấp nhận được trong lĩnh vực được chứa khoảng 150 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là axit tự do ở dạng nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, si rô hoặc dạng còn ngọt chấp nhận được trong lĩnh vực được chứa khoảng 315 mg hợp chất. Theo các phương án này, dạng liều đơn vị là axit tự do ở dạng nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, si rô hoặc dạng còn ngọt chấp nhận được trong lĩnh vực được chứa khoảng 25 mg hợp chất.

5.3.3. Dược phẩm

Dược phẩm có thể được sử dụng trong việc điều chế dạng liều đơn vị một đơn vị riêng lẻ. Dược phẩm và dạng liều theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó (ví dụ, hợp chất ban đầu). Dược phẩm và dạng liều này còn có thể chứa một hoặc nhiều tá dược.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm và dạng liều chứa một hoặc nhiều tá dược. Các tá dược thích hợp đã được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và các ví dụ không giới hạn về các tá dược thích hợp được đưa ra trong bản mô tả này. Việc chọn một tá dược cụ thể thích hợp để đưa vào dược phẩm hoặc dạng liều phụ thuộc vào nhiều yếu tố đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cách cho bệnh nhân dùng dạng liều đó. Ví dụ, dạng liều dùng theo đường miệng như viên nén có thể chứa các tá dược không thích hợp để sử dụng cho dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. Việc chọn tá dược cụ thể cũng có thể phụ thuộc vào các thành phần hoạt tính cụ thể trong dạng liều. Ví dụ, một số thành phần hoạt tính có thể được phân giải nhanh hơn bởi một số tá dược như lactozơ hoặc khi tiếp xúc với nước. Các thành phần hoạt tính mà chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 rất nhạy với cách tăng sự phân giải nêu trên. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm và dạng liều chứa ít (nếu có) lactozơ khác mono- hoặc disacarit. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không chứa lactozơ” dùng để chỉ lượng lactozơ có mặt, nếu có, không đủ để làm tăng đáng kể tốc độ phân giải thành phần hoạt tính.

Dược phẩm không chứa lactozơ có thể chứa các tá dược đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật và được liệt kê trong tài liệu, ví dụ, U.S. Pharmacopeia (USP) 25 NF20 (2002). Nhìn chung, dược phẩm không chứa lactozơ bao gồm các thành phần hoạt tính, chất kết dính/chất làm đầy và chất làm trơn ở lượng thích hợp và chấp nhận được trong lĩnh vực dược. Theo một phương án, dạng liều không chứa lactozơ bao

gồm các thành phần hoạt tính, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và magie stearat.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dạng liều khan do nước có thể thúc đẩy quá trình phân giải một số hợp chất. Ví dụ, việc bổ sung thêm nước (ví dụ, 5%) được chấp nhận rộng rãi trong lĩnh vực dược học để làm phương tiện giúp lưu trữ trong thời gian dài nhằm xác định các đặc tính như thời gian lưu trữ hoặc độ ổn định của dược phẩm theo thời gian. Ví dụ, xem Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Thực tế, nước và nhiệt thúc đẩy sự phân giải một số hợp chất. Do đó, tác động này của nước lên dược phẩm có ý nghĩa quan trọng bởi độ ẩm và/hoặc hàm lượng ẩm thường xuất hiện trong quá trình sản xuất, thao tác, đóng gói, lưu trữ, vận chuyển và sử dụng dược phẩm.

Dược phẩm khan nên được điều chế và bảo quản sao cho vẫn duy trì được đặc tính khan. Theo đó, theo một phương án, dược phẩm khan được đóng gói bằng các vật liệu đã biết có khả năng ngăn cản dược phẩm tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được đựng trong bộ dược phẩm thích hợp. Ví dụ về các bao bì thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lá kim loại được hàn kín, nhựa, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ nhỏ), vỉ bọc (blister pack) và vỉ mảnh (strip pack).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dạng liều chứa một hoặc nhiều hợp chất mà làm giảm tốc độ phân giải thành phần hoạt tính. Các hợp chất này được đề cập trong bản mô tả này là “chất ổn định”, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất chống oxy hóa như axit ascorbic, đệm pH hoặc các đệm muối.

Cũng như lượng và loại tá dược, lượng và loại thành phần hoạt tính cụ thể trong dạng liều có thể khác nhau, phụ thuộc vào các yếu tố như, nhưng không giới hạn ở, cách cho bệnh nhân dùng dạng liều.

Dược phẩm thích hợp để dùng theo đường miệng có thể được tạo ra ở dạng liều riêng biệt, ví dụ như, nhưng không giới hạn ở, viên nén (ví dụ, viên nén có thể nhai), viên nén bọc, viên nang và dạng lỏng (ví dụ, si rô có hương vị) Dạng liều này chứa một lượng dược xác định trước các thành phần hoạt tính, và có thể được điều chế bằng phương pháp dược học đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Nói chung, xem Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Dạng liều dùng theo đường miệng theo sáng chế được điều chế bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính trong hỗn hợp được trộn đều với ít nhất một tá dược theo kỹ thuật trộn được phẩm thông thường. Tá dược có thể ở nhiều dạng khác nhau tùy theo dạng điều chế mong muốn sử dụng. Ví dụ, các tá dược thích hợp để sử dụng ở dạng liều lỏng hoặc dạng liều phun dùng theo đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, glycol, dầu, alcohol, chất tạo hương vị, chất bảo quản và chất tạo màu. Ví dụ về các tá dược thích hợp để sử dụng ở dạng liều lỏng dùng theo đường miệng (ví dụ, bột, viên nén, viên nang và viên nén bọc) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính và chất phân rã.

Theo một phương án, dạng liều dùng theo đường miệng là viên nén hoặc viên nang, trong trường hợp tá dược là tá dược rắn. Theo một phương án khác, viên nén có thể được phủ bằng kỹ thuật có nước hoặc không nước tiêu chuẩn. Dạng liều này có thể được điều chế theo các phương pháp dược học bất kỳ. Nói chung, dược phẩm và dạng liều được điều chế bằng cách trộn đều và kỹ các thành phần hoạt tính với chất mang lỏng, chất mang rắn được chia nhỏ hoặc cả hai chất mang này, và sau đó tạo hình sản phẩm thành hình dạng mong muốn nếu cần thiết.

Ví dụ, viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đổ khuôn. Viên nén được nén có thể tạo ra bằng cách nén, trong thiết bị thích hợp, các thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với tá dược. Viên nén được đổ khuôn có thể được tạo ra bằng cách đổ khuôn, trong thiết bị thích hợp, hỗn hợp của hợp chất được làm thành bột và chất pha loãng lỏng tro.

Ví dụ về các tá dược có thể được sử dụng ở dạng liều dùng theo đường miệng theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất pha loãng không tan, chất kết dính, chất làm đầy, chất phân rã, chất chảy, chất mang và chất làm trơn. Các chất kết dính thích hợp để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc các tinh bột khác, gelatin, chất gồm tự nhiên và tổng hợp như chất gồm của cây keo, natri alginat, axit alginic, các alginat khác, nhựa tragacanth được làm thành bột, chất gồm guar, xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ, etyl xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetyl xenluloza), polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl metylxenluloza, (ví dụ, các số 2208, 2906, 2910), xenluloza

vi tinh thể và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các chất pha loãng và chất mang thích hợp để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi phosphat hai bazơ và xenluloza vi tinh thể. Các dạng thích hợp về xenluloza vi tinh thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên liệu đã được bán như AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (từ FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) và hỗn hợp của chúng. Chất kết dính cụ thể là hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza đã được bán như AVICEL RC-581. Các tá dược độ ẩm thấp hoặc khan thích hợp hoặc các chất phụ gia bao gồm AVICEL-PH-103™ và tinh bột 1500 LM. Các dạng thích hợp khác của vi tinh thể xenlulozơ bao gồm, nhưng không giới hạn, vi tinh thể xenlulozơ đã silic hóa, chẳng hạn như các nguyên liệu được bán như là PROSOLV 50, PROSOLV 90, PROSOLV HD90, PROSOLV 90 LM, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các chất pha loãng/chất làm đầy để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đá tan, canxi cacbonat (ví dụ, hạt hoặc bột), xenluloza vi tinh thể, xenluloza được làm thành bột, dextrat, cao lanh, mannitol, axit silic, sorbitol, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl methylxenluloza (ví dụ, Methocel E5 Premium LV) và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, chất làm đầy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit. Các copolyme khối này có thể được bán như POLOXAMER hoặc PLURONIC, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, POLOXAMER 188 NF, POLOXAMER 237 NF, POLOXAMER 338 NF, POLOXAMER 437 NF và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, chất làm đầy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, isomalt, lactozơ, lactitol, manitol, sorbitol xylitol, erythritol và hỗn hợp của chúng.

Chất phân rã có thể được sử dụng trong dược phẩm để tạo ra viên nén mà phân rã khi tiếp xúc với môi trường nước. Các viên nén chứa quá nhiều chất phân rã có thể phân rã trong khi bảo quản, còn các viên nén chứa quá ít chất phân rã thì có thể không phân rã theo tốc độ mong muốn hoặc trong các điều kiện mong muốn. Do vậy, lượng chất phân rã vừa đủ là không quá nhiều hay cũng không quá ít gây bất lợi cho sự giải phóng của các thành phần hoạt tính có thể được sử dụng để tạo dạng bào chế dạng rắn

để uống. Lượng chất phân rã được sử dụng dựa theo loại dược phẩm, và có thể dễ dàng được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các chất phân rã được sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thạch-thạch, axit alginic, canxi cacbonat, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza, povidon, crospovidon, kali polacrilin, glycolat tinh bột natri (ví dụ, Explotab®), tinh bột khoai tây hoặc khoai mì và các loại tinh bột khác, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và các tinh bột khác, đất sét, algin khác, xenluloza khác, chất gom và hỗn hợp của chúng.

Chất chảy có thể được sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, silica dạng khối, magie cacbonat, magie stearat, silic dioxit keo (ví dụ, Aerosil, Cab-O-Sil), tinh bột và đá tan.

Chất làm trơn có thể được sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat (ví dụ, Hyqual® 5712), dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glycerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, các glycol khác, axit stearic, natri stearyl fumarat, natri lauryl sulphat, đá tan, dầu thực vật được hydro hóa (ví dụ, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu mè, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương), kẽm stearat, etyl oleat, etyl laureat, thạch và hỗn hợp của chúng. Các chất làm trơn bổ sung bao gồm, ví dụ, gel syloit silic dioxit (AEROSIL200, sản xuất bởi W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), aerosol đông tụ của silic dioxit tổng hợp (từ Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (sản phẩm silic dioxit keo nhiệt được bán bởi Cabot Co. of Boston, MA) và hỗn hợp của chúng.

Các dạng liều lỏng dùng theo đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi rô và dạng cồn ngọt chấp nhận được trong lĩnh vực dược. Ngoài các thành phần hoạt tính đã nêu, các dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, chẳng hạn, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan, và chất nhũ hóa như etyl alcohol, isopropyl alcohol, etyl cacbonat, etyl axetat, benzyl alcohol, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu hạt vừng), glyxerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan và hỗn hợp của chúng.

Ngoài các chất pha loãng trợ, dược phẩm dùng đường miệng còn có thể chứa chất hỗ trợ như chất làm ẩm, chất nhũ hóa và tạo huyền phù, chất tạo ngọt, tạo hương

vị, tạo màu, tạo mùi và chất bảo quản.

Dạng huyền phù, ngoài (các) chất ức chế hoạt tính, còn có thể chứa các chất tạo huyền phù như, ví dụ, isostearyl alcohol được ethoxylat hóa, polyxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxyt, bentonit, thạch-thạch và nhựa tragacanth và hỗn hợp của chúng.

5.4. Quần thể bệnh nhân

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa một lượng vừa đủ các liều liên tiếp của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha, trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có ít nhất 2, 3, 4, 5 hoặc tất cả (i) tốc độ lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate - eGFR) thấp hơn 60 mL/phút/1,73m², trong đó đối tượng không sử dụng liệu pháp thẩm tách và không có dự định bắt đầu liệu pháp thẩm tách trong 3 tháng từ ngày bắt đầu điều trị, (ii) lượng huyết sắc tố thấp hơn 10,0 g/dL trước khi bắt đầu điều trị, (iii) lượng feritin bằng hoặc lớn hơn 100 ng/mL trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (iv) độ bão hòa transferrin (transferrin saturation - TSAT) bằng hoặc lớn hơn 20% trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (v) lượng folat bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vi) lượng vitamin B12 bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, và (vii) đối tượng từ 18 tuổi trở lên.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa một lượng vừa đủ các liều liên tiếp của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha, trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có ít nhất 2, 3, 4, 5 hoặc tất cả (i) tốc độ lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate - eGFR) thấp hơn 65 mL/phút/1,73m², trong đó đối tượng không sử dụng liệu pháp thẩm tách và không có dự định bắt đầu liệu pháp thẩm tách trong 3 tháng từ ngày bắt đầu điều trị, (ii) lượng huyết sắc tố thấp hơn 10,0 g/dL trước khi bắt đầu điều trị, (iii) lượng feritin bằng hoặc lớn hơn 50 ng/mL trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (iv) độ bão hòa transferrin

(transferin saturation - TSAT) bằng hoặc lớn hơn 15% trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (v) lượng folat bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vi) lượng vitamin B12 bằng hoặc lớn hơn giới hạn dưới của lượng bình thường trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, và (vii) đối tượng từ 18 tuổi trở lên.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó được phẩm này chứa một lượng vừa đủ các liều liên tiếp của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân không thuộc các đối tượng hoặc không có các đặc điểm sau: (i) nữ mang thai hoặc cho con bú, hoặc người không thể hoặc không muốn sử dụng phương pháp ngừa thai có thể chấp nhận, (ii) nam không được cắt bỏ ống dẫn tinh mà không thể hoặc không muốn sử dụng phương pháp ngừa thai có thể chấp nhận, (iii) bệnh thiếu máu do nguyên nhân khác CKD; ví dụ, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hội chứng rối loạn sinh tủy, chứng xơ hóa tủy xương, bệnh máu ác tính, u tủy, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh tan máu bẩm sinh, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, chảy máu chủ động hoặc mới mất máu, (iv) truyền hồng cầu trong 4-8 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (v) truyền sắt trong 4-8 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vi) sử dụng chất kích thích sự tạo hồng cầu (ví dụ, rHuEPO; Procrit®, Eprex®, Neorecormon®, Epogen®, Aranesp™ [darbepoetin alfa]) trong 8-12 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vii) mới tiếp nhận liệu pháp tiêm kháng sinh vào tĩnh mạch để điều trị bệnh nhiễm trùng cấp tính, (viii) phẫu thuật lớn trong 8-12 tuần trước khi bắt đầu điều trị (ngoại trừ phẫu thuật xâm nhập mạch máu), (ix) có dấu hiệu suy giảm chức năng gan (AST hoặc ALT >3,0 x ULN hoặc lượng bilirubin tổng cộng >2,0 x ULN) tại thời điểm 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (x) tăng huyết áp mất kiểm soát (huyết áp tâm trương >110 mmHg hoặc huyết áp tâm thu >180 mmHg) tại thời điểm 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xi) suy tim sung huyết loại IV theo Hiệp hội tim New York, (xii) nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp tính, nằm viện do suy tim sung huyết, hoặc đột quỵ trong 8-12 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xiii) tiền sử bị bệnh ác tính hoạt động trong 2 năm trước khi sàng lọc, ngoại trừ bệnh ung thư biểu mô da tế bào đáy được chỉ định cắt bỏ, bệnh ung thư biểu mô da tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô cổ tại chỗ, hoặc polyp đại tràng lành tính được cắt bỏ, (xiv) tiền sử mới bị

bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis - DVT) hoặc nghẽn mạch phổi trong 12 tuần trước khi sàng lọc yêu cầu điều trị, (xv) tiền sử bị bệnh tích tụ sắt hoặc thừa sắt, (xvi) tiền sử cấy ghép cơ quan trước đó hoặc có dự định cấy ghép cơ quan (ngoại trừ danh sách chờ ghép thận), hoặc cấy tế bào gốc hoặc ghép tủy xương (ngoại trừ ghép màng sừng), (xvii) sử dụng dược phẩm đang được nghiên cứu hoặc tham gia vào nghiên cứu điều tra trong 30 ngày hoặc 5 lần thời gian bán hủy của dược phẩm nghiên cứu (tùy theo cái nào lâu hơn), trước 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xviii) tiếp nhận hợp chất trong nghiên cứu khác hoặc tham gia nghiên cứu trước đó về nhân tố cảm ứng sự giảm oxy huyết chất ức chế prolyl-hydroxylaza (HIF-PHI), hoặc (xix) bất kỳ lý do nào khác, mà theo ý kiến của bác sĩ điều trị sẽ làm cho bệnh nhân không phù hợp cho việc điều trị.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, trong đó dược phẩm này chứa một lượng vừa đủ các liều liên tiếp của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha trong đó dược phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân không thuộc các đối tượng hoặc không có các đặc điểm sau: (i) nữ mang thai hoặc cho con bú, hoặc nữ có khả năng mang thai mà không thể hoặc không đồng ý sử dụng phương pháp ngừa thai có thể chấp nhận, (ii) nam không được cắt bỏ ống dẫn tinh mà không thể hoặc không muốn sử dụng phương pháp ngừa thai có thể chấp nhận, (iii) a BMI > 50,0 kg/m², (iv) bệnh thiếu máu do nguyên nhân khác bệnh thận mạn tính như bệnh tan máu (bệnh thiếu máu do tan máu), chảy máu chủ động hoặc mới mất máu, (v) tiền sử mắc hội chứng rối loạn sinh tủy hoặc chứng xơ hóa tủy xương (vi) truyền hồng cầu trong 8 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (vii) truyền sắt trong 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (viii) sử dụng chất kích thích sự tạo hồng cầu (ví dụ, rHuEPO; ProcritR, Eprex, Neorecormon, Epogen, Darbepoetin (aranesp)) trong 10 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (ix) có dấu hiệu mắc bệnh nhiễm trùng hoạt động, trừ khi bác sĩ điều trị cho rằng đối tượng thích hợp cho việc điều trị, (x) có tiền sử mắc bệnh gan mạn tính đã biết hoặc có dấu hiệu suy giảm chức năng gan (AST hoặc ALT >3,0 x ULN hoặc lượng bilirubin tổng cộng >2,0 x ULN) tại thời điểm 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xi) tăng huyết áp mất kiểm soát (huyết áp tâm trương >110 mmHg hoặc huyết áp tâm thu >180 mmHg) tại thời điểm 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xii) suy tim sung huyết loại IV

theo Hiệp hội tim New York, (xiii) nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp tính, nằm viện do suy tim sung huyết, hoặc đột quỵ trong thời gian 12 tuần trước khi bắt đầu điều trị, (xiv) tiền sử bị bệnh ác tính hoạt động hoặc có điều trị bệnh ác tính trong 2 năm trước khi bắt đầu điều trị, ngoại trừ bệnh ung thư biểu mô da tế bào đáy được chỉ định cắt bỏ, bệnh ung thư biểu mô da tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô cổ tại chỗ, hoặc polyp đại tràng lành tính được cắt bỏ, (xv) tiền sử mới bị bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) hoặc nghẽn mạch phổi trong 12 tuần trước khi sàng lọc yêu cầu điều trị, (xvi) tiền sử bị bệnh tích tụ sắt, (xvii) tiền sử cấy ghép cơ quan trước đó hoặc có dự định cấy ghép cơ quan (ngoại trừ danh sách chờ ghép thận), hoặc cấy tế bào gốc hoặc ghép tủy xương (ngoại trừ ghép màng sừng), (xviii) sử dụng được phẩm đang được nghiên cứu hoặc tham gia vào một nghiên cứu điều tra trong 45 ngày hoặc 5 lần thời gian bán hủy của dược phẩm nghiên cứu (tùy theo cái nào lâu hơn) trước khi bắt đầu điều trị, (xix) đã tham gia nghiên cứu trước đó hoặc đã tiếp nhận axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic trong nghiên cứu lâm sàng khác hoặc đã tiếp nhận nhân tố cảm ứng sự giảm oxy huyết chất ức chế prolyl-hydroxylaza (HIF-PHI) khác, và (xx) mắc bệnh cấp tính nghiêm trọng hoặc mạn tính hoặc tình trạng tâm thần hoặc bất thường phòng thí nghiệm mà có thể làm gia tăng nguy cơ cho việc điều trị, theo chỉ dẫn của bác sĩ, làm bệnh nhân không thích hợp cho việc điều trị.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính (CKD), trong đó dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân từ 18 tuổi trở đi, từ 50 tuổi trở đi, từ 60 tuổi trở đi, từ 65 tuổi trở đi, từ 70 tuổi trở đi hoặc thậm chí từ 80 tuổi trở đi. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân là người già. Theo các phương án nhất định, bệnh

nhân nhỏ hơn 18 tuổi. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân là trẻ em. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính (CKD), trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân là thuộc quần thể nhỏ được chọn từ nhóm bao gồm người da trắng, người Mỹ la tinh, người da đen và người Châu Á. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân thuộc quần thể nhỏ được chọn từ nhóm bao gồm nam và nữ. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-

hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính (CKD), được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân còn mắc bệnh hoặc tình trạng khác được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư, bệnh AIDS, suy tim sung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, bệnh tiểu đường, bệnh tăng huyết áp, bệnh rối loạn mỡ máu, suy tim mạn tính, đột quỵ, mệt mỏi, trầm cảm và suy giảm nhận thức hoặc tổ hợp của các bệnh trên. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân chịu được việc điều trị với chất kích thích sự tạo hồng cầu, như chất bất chức erythropoietin. Theo các phương án này, ESA là sản phẩm rhEPO, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, epoetin alpha, epoetin beta, darbepoetin hoặc peginesatit. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic). Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-

cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận thấp hơn 85, thấp hơn 80, thấp hơn 75, thấp hơn 70, thấp hơn 65, thấp hơn 60, thấp hơn 55 hoặc thấp hơn 50 mL/phút/1,73m². Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân có lượng huyết sắc tố thấp hơn 15%, thấp hơn 10% hoặc thậm chí thấp hơn 5%. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được

dụng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân có lượng folat bằng hoặc trên giới hạn dưới của lượng bình thường. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD,

bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, bệnh nhân có lượng vitamin B12 bằng hoặc trên giới hạn dưới của lượng bình thường. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có độ bão hòa transferin

(TSAT) ít nhất là 15%, ít nhất là 18% hoặc thậm chí ít nhất là 20%. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có lượng feritin ít nhất là 50 ng/mL hoặc thậm chí ít nhất là 100 ng/mL. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương

án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, chẳng hạn như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày theo như được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó được phẩm thích hợp dùng cho bệnh nhân có lượng ferritin ít nhất là 50 ng/mL có độ bão hòa ít nhất là 18% hoặc lượng ferritin ít nhất là 100 ng/mL có độ bão hòa ít nhất là 15%. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp

chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI) nhỏ hơn 42 kg/m² hoặc nhỏ hơn 44 kg/m², hoặc nhỏ hơn 50 kg/m². Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7, trong đó, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có truyền hồng cầu trong 11 tuần hoặc 12 tuần từ khi bắt đầu điều trị với hợp chất. Theo các phương án khác, bệnh nhân chưa từng truyền hồng cầu trong 11 tuần hoặc 12 tuần từ khi bắt đầu điều trị với

hợp chất. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát không nghiêm trọng do bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát không nghiêm trọng do suy tim sung huyết, và bệnh thiếu máu tự phát do tuổi già, trong đó được phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế, như hợp chất 1, trong đó hợp chất được dùng liên tục và/hoặc không cố định.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng dư thừa sắt ở bệnh nhân, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic). Theo các phương án nhất định, được phẩm này được dùng theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7.

5.5. Được phẩm để điều trị và ngăn ngừa

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu ở đối tượng như được

mô tả ở mục 5.4, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thấm tách, trong đó dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc hoặc chất ổn định HIF-alpha, như hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2, hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó, trong đó dược phẩm này được dùng hàng ngày với liều hàng ngày chứa khoảng 100 mg, khoảng 110 mg, khoảng 120 mg, khoảng 130 mg, khoảng 140 mg, khoảng 150 mg, khoảng 160 mg, khoảng 170 mg, khoảng 180 mg, khoảng 190 mg, khoảng 200 mg, khoảng 210 mg, khoảng 220 mg, khoảng 230 mg, khoảng 240 mg, khoảng 250 mg, khoảng 260 mg, khoảng 270 mg, khoảng 280 mg, khoảng 290 mg, khoảng 300 mg, khoảng 310 mg, khoảng 320 mg, khoảng 330 mg, khoảng 340 mg, khoảng 350 mg, khoảng 360 mg, khoảng 370 mg, khoảng 380 mg, khoảng 390 mg, khoảng 400 mg, khoảng 410 mg, khoảng 420 mg, khoảng 430 mg, khoảng 440 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg, hoặc khoảng 750 mg hợp chất, muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Cụ thể, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là 2 mg/kg, 2,1mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg, 2,9 mg/kg, 3 mg/kg, 3,1 mg/kg, 3,2 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,4 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,7 mg/kg, 3,8 mg/kg, 3,9 mg/kg hoặc 4 mg/kg.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc hoặc chất ổn định HIF-alpha, như hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2, hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó, để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, trong đó chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza của chất ổn

định HIF-alpha được dùng hàng ngày với liều hàng ngày là khoảng 100 mg, khoảng 110 mg, khoảng 120 mg, khoảng 130 mg, khoảng 140 mg, khoảng 150 mg, khoảng 160 mg, khoảng 170 mg, khoảng 180 mg, khoảng 190 mg, khoảng 200 mg, khoảng 210 mg, khoảng 220 mg, khoảng 230 mg, khoảng 240 mg, khoảng 250 mg, khoảng 260 mg, khoảng 270 mg, khoảng 280 mg, khoảng 290 mg, khoảng 300 mg, khoảng 310 mg, khoảng 320 mg, khoảng 330 mg, khoảng 340 mg, khoảng 350 mg, khoảng 360 mg, khoảng 370 mg, khoảng 380 mg, khoảng 390 mg, khoảng 400 mg, khoảng 410 mg, khoảng 420 mg, khoảng 430 mg, khoảng 440 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg, hoặc khoảng 750 mg hợp chất, muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là 2 mg/kg, 2,1mg/k, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg, 2,9 mg/kg, 3 mg/kg, 3,1 mg/kg, 3,2 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,4 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,7 mg/kg, 3,8 mg/kg, 3,9 mg/kg, hoặc 4 mg/kg. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là muối được dùng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là solvat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là muối được dùng của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là solvat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, hoặc khoảng 600 mg hợp chất, muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày chứa khoảng 150 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày chứa khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất

định, liều hàng ngày chứa khoảng 450 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày chứa khoảng 600 mg.

Theo các phương án nhất định, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính giai đoạn 3, 4 hoặc 5. Theo các phương án này, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính thâm tách sơ bộ. Theo các phương án này, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thâm tách. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân chưa từng được điều trị bệnh thiếu máu, ví dụ như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân đã được điều trị bệnh thiếu máu trước đó, ví dụ như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân chịu được việc điều trị với erythropoietin tái tổ hợp.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng liên tục. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng không cố định, chẳng hạn như nhiều hơn 42 ngày liên tiếp, hoặc thậm chí nhiều hơn 90 ngày liên tiếp. Theo các phương án khác, liều hàng ngày được dùng trong ít nhất là 1 tuần đến 30 ngày liên tiếp, 35 ngày liên tiếp, hoặc thậm chí đến 40 ngày liên tiếp. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng theo đường miệng, một lần một ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng theo đường miệng được chia thành hai lần một ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng tại một thời điểm cụ thể trong ngày. Theo các phương án cụ thể hơn, liều hàng ngày được dùng vào đầu giờ chiều. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và hợp chất (xem mục 5.2) được dùng tại cùng một thời điểm trong ngày, cụ thể là vào cuối buổi sáng, đầu giờ chiều, cụ thể hơn là ngay trước bữa trưa, ngay sau bữa trưa, trong bữa trưa và 2 giờ chiều, từ 10 giờ sáng đến 2 giờ chiều, 10 giờ sáng, 11 giờ sáng, 12 giờ trưa, 1 giờ chiều hoặc 2 giờ chiều. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng hai lần một tuần, ba lần một tuần, bốn lần một tuần, năm lần một tuần, sáu lần một tuần, mỗi ngày, hai tuần một lần, ba tuần một lần, bốn tuần một lần, hoặc hai tháng một lần, hoặc ba tháng một lần. Theo các phương án nhất định, liều này được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố của bệnh nhân được duy trì ở lượng 8,0 g/dL và bằng hoặc nhỏ khoảng 13,0 g/dL, ít nhất khoảng 8,5 g/dL và nhỏ

hơn hoặc bằng 13,0 g/dL, ít nhất khoảng 9,0 g/dL và nhỏ hơn hoặc bằng 13,0 g/dL, ít nhất khoảng 9,5 g/dL và nhỏ hơn hoặc bằng 13,0 g/dL, hoặc ít nhất khoảng 10,0 g/dL và nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 13,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được duy trì ở lượng ít nhất khoảng 11,0 g/dL và nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 13,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được duy trì ở lượng ít nhất khoảng 11,0 g/dL và nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 12,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, các giá trị này được điều chỉnh theo chiều cao, giới tính và tuổi của bệnh nhân.

Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế được mô tả trong mục 5.3 thu được kết quả là lượng huyết sắc tố tăng lên ít nhất khoảng 0,1 g/dL, ít nhất là khoảng 0,2 g/dL, ít nhất là khoảng 0,3 g/dL, ít nhất là khoảng 0,4 g/dL, ít nhất là khoảng 0,5 g/dL, ít nhất là khoảng 0,6 g/dL, ít nhất là khoảng 0,7 g/dL, ít nhất là khoảng 0,8 g/dL, ít nhất là khoảng 0,9 g/dL, ít nhất là khoảng 1,0 g/dL, ít nhất là khoảng 1,1 g/dL, ít nhất là khoảng 1,2 g/dL, ít nhất là khoảng 1,3 g/dL, ít nhất là khoảng 1,4 g/dL, hoặc ít nhất là khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố đường cơ sở.

Theo các phương án nhất định, hợp chất tùy ý được dùng kết hợp với dược phẩm khác. Theo các phương án này, dược phẩm khác được phẩm bổ sung sắt, như sắt sulphat, sắt gluconat hoặc sắt fumarat, dược phẩm này có thể được dùng ít nhất hai giờ sau khi dùng hợp chất. Theo các phương án nhất định, dược phẩm bổ sung sắt được dùng ở lượng sao cho lượng feritin được duy trì trong khoảng từ 50 ng/mL đến 300 ng/mL. Theo các phương án nhất định, dược phẩm bổ sung sắt được dùng theo đường miệng ở liều hàng ngày là khoảng 50 mg sắt nguyên tố. Theo các phương án nhất định, dược phẩm bổ sung sắt được dùng khi cần thiết, trái lại, theo các phương án khác, dược phẩm bổ sung sắt được dùng liên tục và/hoặc không cố định. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm khác là chất kích sự tạo hồng cầu (ESA), như chất bắt chước erythropoietin. Theo các phương án nhất định, dược phẩm khác là sản phẩm rhEPO, như epoetin alpha, epoetin beta, darbepoetin hoặc peginesatit. Theo các phương án nhất định, ESA được dùng như liệu pháp khôi phục, trái lại, theo các phương án khác, ESA được dùng liên tục hoặc không cố định. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục

5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó được điều chỉnh trong quá trình điều trị. Cụ thể, việc điều trị được theo dõi bằng các xét nghiệm thường xuyên, ví dụ như, đo huyết áp, tỷ lệ thể tích hồng cầu, lượng huyết sắc tố và/hoặc lượng tế bào hồng cầu. Tùy thuộc vào các kết quả xét nghiệm, liều hàng ngày sẽ được điều chỉnh, tức là, tăng hoặc giảm. Theo các phương án cụ thể hơn, việc điều trị được bắt đầu bằng việc sử dụng liều hàng ngày khoảng 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg hoặc liều hàng ngày khoảng 450 mg hợp chất, muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, sau đó liều hàng ngày được tăng lên khoảng 50 mg, 100 mg, 150 mg hoặc 200 mg. Theo các phương án nhất định, sau đó liều hàng ngày được giảm đi khoảng 50 mg, 100 mg, 150 mg hoặc 200 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất 1 hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất 7 hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Theo các phương án nhất định, liều được điều chỉnh như được mô tả ở mục 5.7.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm như được mô tả ở mục 5.3, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp

chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày; trong đó bệnh nhân được đo lượng huyết sắc tố sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 0,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 10,0 đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh tăng lên 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng một tuần đến tám tuần, ví dụ như từ hai tuần đến bảy tuần, từ ba tuần đến sáu tuần hoặc khoảng bốn tuần. Theo các phương án cụ thể, hợp chất là hợp chất 1 hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án cụ thể, hợp chất là hợp chất 7 hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng như được mô tả ở mục 5.4, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày; bệnh nhân được đo lượng huyết sắc tố sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 10,0 đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố nằm trong khoảng từ 12,3 đến

12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,4 g/dL hoặc tăng lên khoảng 0,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 0,5 đến 0,9 g/dL khi so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh giảm xuống 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là muối được dụng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là solvat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là muối được dụng của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là solvat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng một tuần đến tám tuần, ví dụ như từ hai tuần đến bảy tuần, từ ba tuần đến sáu tuần hoặc khoảng bốn tuần.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng như được mô tả ở mục 5.4, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày; bệnh nhân được bước đo lượng huyết sắc tố sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước

đỏ; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc khi lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh tăng lên 300 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là muối được dùng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là solvat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 450 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là muối được dùng của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là solvat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng một tuần đến tám tuần, ví dụ như từ hai tuần đến bảy tuần, từ ba tuần đến sáu tuần hoặc khoảng bốn tuần.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng như được mô tả ở mục 5.4, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này chứa hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó dược phẩm này thích hợp dùng hàng ngày với liều hàng ngày là khoảng 450 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được tăng lên khoảng 150 mg sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 600 mg. Theo các phương án nhất định,

liều hàng ngày được giảm xuống khoảng 150 mg, sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được giảm xuống khoảng 300 mg, sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 150 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là muối được dụng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án khác, hợp chất là solvat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hydrat của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính giai đoạn 3, 4 hoặc 5. Theo các phương án này, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính thẩm tách sơ bộ. Theo các phương án này, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân chưa từng được điều trị bệnh thiếu máu, ví dụ như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân đã được điều trị bệnh thiếu máu trước đó, ví dụ như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng như được mô tả ở mục 5.4, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày; bệnh nhân được đo lượng huyết sắc tố sau khi sử dụng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố của bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến khoảng 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 1,5

g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày của hợp chất được điều chỉnh giảm khoảng 300 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 450 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

5.6. Các bệnh liên quan đến sự điều biến HIF prolyl hydroxylaza

Dược phẩm theo sáng chế được mô tả ở mục 5.3 có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa và/hoặc kiểm soát ở bệnh nhân, ví dụ, như được mô tả ở mục 5.4, không kể những cái khác, bệnh mạch ngoại vi (PVD); bệnh động mạch vành (CAD); suy tim; chứng thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu; đang lành vết thương; viêm loét; viêm loét do thiếu máu cục bộ; không bổ sung đủ máu; lưu thông mao mạch kém; xơ vữa động mạch nhỏ; ứ tĩnh mạch; tổn thương xơ vữa động mạch (ví dụ, động mạch vành); viêm họng; nhồi máu cơ tim; tiểu đường; tăng huyết áp; bệnh Buerger; bệnh liên quan đến lượng VEGF, GAPDH, và/hoặc EPO bất thường; bệnh Crohn's; viêm loét đại tràng; bệnh vẩy nến; bệnh u hạt; viêm khớp dạng thấp; bệnh u mạch; bệnh viêm mạch Osler-Weber; bệnh giãn mao mạch di truyền xuất huyết; bệnh u rắn hoặc sinh máu và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải; rối loạn nhịp tâm nhĩ; tổn thương mô do thiếu máu cục bộ như: mô tim, như là mô thần kinh, cơ xương, cơ tim và tâm thất; ví dụ như từ tiểu não, các cơ quan nội tạng, như là dạ dày, ruột, tụy, gan, lá lách và phổi; và các phần phụ ngoại biên như là ngón tay và ngón chân. Cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa và/hoặc kiểm soát, không kể những cái khác, bệnh mạch ngoại vi (PVD); bệnh động mạch vành (CAD); suy tim; chứng thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu; đang lành vết thương; viêm loét; viêm loét do thiếu máu cục bộ; không bổ sung đủ máu; lưu thông mao mạch kém; xơ vữa động mạch nhỏ; ứ tĩnh mạch; tổn thương xơ vữa động mạch (ví dụ, động mạch vành); viêm họng; nhồi máu cơ tim; tiểu đường; tăng huyết áp; bệnh Buerger; bệnh liên quan đến lượng VEGF, GAPDH, và/hoặc EPO bất thường; bệnh Crohn's; viêm loét đại tràng; bệnh vẩy nến; bệnh u hạt; viêm khớp dạng thấp; bệnh u mạch; bệnh viêm mạch Osler-Weber; bệnh giãn mao mạch di truyền xuất huyết; bệnh u rắn hoặc sinh máu và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải; rối loạn nhịp tâm nhĩ; tổn thương mô do thiếu máu cục bộ như: mô tim, như là mô thần kinh, cơ xương, cơ tim và tâm thất; ví dụ như từ tiểu não, các cơ quan nội tạng, như là dạ

dày, ruột, tụy, gan, lá lách và phổi; và các phần phụ ngoại biên như là các ngón tay và ngón chân, trong đó phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng có tác dụng được lý chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha trong dược phẩm theo sáng chế được mô tả ở mục 5.3, trong đó lượng có tác dụng về mặt được lý thích hợp làm giảm mức độ hoặc tần suất của ít nhất một triệu chứng của các bệnh này, đồng thời:

- a) khôi phục hoặc duy trì chu kỳ ngày đêm của lượng EPO trong huyết thanh;
- b) làm tăng khả năng liên kết sắt tổng số;
- c) làm tăng khả năng liên kết sắt tổng số mà không làm tăng đáng kể lượng sắt tổng số; và/hoặc
- d) không làm giảm đáng kể lượng hepcidin.

Bệnh PVD xơ vữa có thể biểu hiện theo ba hướng:

- 1) PVB không triệu chứng được chẩn đoán trên cơ sở xét nghiệm không xâm lấn (thường là kiểm tra vật lý);
- 2) Chứng khập khiễng giãn cách với các triệu chứng đau chân khi vận động; và
- 3) Chứng thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng cùng với triệu chứng đau chân lúc nghỉ ngơi và các thay đổi thiếu máu cục bộ đe dọa đến chân tay (thường là các vết loét ở da bị nhiễm trùng hoặc không được chữa trị).

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều hòa lưu lượng máu, vận chuyển oxy và/hoặc sử dụng năng lượng trong các mô thiếu máu cục bộ, trong đó các phương pháp có thể bao gồm bước cho người bệnh dùng một lượng có tác dụng hợp chất hoặc muối được dụng hoặc chất hỗ biến của nó theo sáng chế.

Dược phẩm được mô tả ở mục 5.3 có thể đem lại một số lợi ích điều trị và giải quyết một số nhu cầu y tế chưa được đáp ứng, không kể những cái khác, bao gồm:

- 1) Tạo ra chế phẩm có tác dụng như chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza, nhờ đó kích thích phản ứng tạo mạch máu trong mô của người, qua đó hình thành phương pháp tăng lưu lượng máu, vận chuyển oxy và sử dụng năng lượng trong các mô thiếu máu cục bộ;
- 2) Tạo ra chế phẩm có tác dụng như chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza protein người, và nhờ đó làm tăng nồng độ HIF-1-alpha dẫn đến kích hoạt và duy trì nhiều con đường sinh học mà là phản ứng bình thường đối với sự giảm oxy-huyết tế bào;
- 3) Tạo ra chế phẩm có tác dụng kích thích phản ứng EPO trong tế bào và do đó

củng cố việc duy trì các tế bào hồng cầu bằng cách kiểm soát sự tăng sinh và biệt hóa của các tế bào tiền hồng cầu trở thành các tế bào hồng cầu;

4) Tạo ra chế phẩm có tác dụng kích thích phản ứng tạo mạch máu và nhờ đó làm tăng số lượng và mật độ mạch máu và qua đó làm giảm các tác động có hại của bệnh tăng huyết áp và tiểu đường, không kể những cái khác, bao gồm chứng khập khễnh, viêm loét do thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp nhanh, và suy thận;

5) Tạo ra chế phẩm kích hoạt sự phiên mã gen yếu tố tăng trưởng nội mô (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF)) trong các tế bào thiếu oxy, do đó tăng cường sự kích thích đến các phản ứng sinh học quan trọng, không kể những cái khác, bao gồm, giãn mạch, thấm thành mạch, và tăng sinh và di cư tế bào nội mô.

6) Tạo ra chế phẩm cảm ứng sự tạo VEGF hòa tan, chất ức chế VEGF, trong các tế bào thiếu oxy, do đó làm tăng sự kích thích đến các phản ứng sinh học quan trọng, không kể những cái khác, các hoạt tính chống tạo mạch.

Do đó, các nhu cầu y tế chưa được đáp ứng này và khác được giải quyết bằng chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza theo sáng chế, chất này có thể điều hòa lưu lượng máu, vận chuyển oxy và sử dụng năng lượng trong các mô thiếu máu cục bộ do sự điều hòa HIF prolyl hydroxylaza kém. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ nhận ra rằng sự ức chế của enzym HIF-1-alpha prolyl hydroxylaza sẽ tạo ra các tác dụng y tế có lợi khác lên mô người và làm giảm bớt các triệu chứng và tình trạng bệnh ngoài các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh đã được chỉ ra cụ thể trong bản mô tả này. Tuy nhiên, bởi vì các chi tiết cụ thể sẽ phát sinh liên quan đến bệnh và các tình trạng liên quan đến quá trình tạo mạch, cho nên được phẩm cũng sẽ có tác dụng có lợi đối với các tình trạng chưa được bộc lộ hoặc chưa được biết đến này, được phẩm kích thích cơ thể phản ứng lại tình trạng giảm oxy-huyết và các tình trạng oxy máu thấp khác.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách điều biến HIF prolyl hydroxylaza, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất

chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng từ một đến ba, như một, hai, ba hoặc bốn lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh do sự điều biến HIF prolyl hydroxylaza bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc rối loạn do sự điều biến HIF prolyl hydroxylaza dùng một lượng tác dụng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic ngày một lần. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh do sự điều biến HIF prolyl hydroxylaza, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng của axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic, trong đó được phẩm này thích hợp dùng ngày một lần. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Các liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, có thể được cải thiện bằng cách ức chế HIF prolyl hydroxylaza (PHD1, PHD2 và/hoặc PHD3), được phẩm này chứa một lượng có tác dụng của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-

flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD1, được phẩm chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD1, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD2, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD2, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD3, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn

ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ức chế PHD3, dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF- α (HIF-1- α , HIF-2- α và/hoặc HIF-3- α), dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-1- α , dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-1- α , dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo dược phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả

trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-2-alpha, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-2-alpha, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7.

Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, mà có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-3-alpha, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được cải thiện bằng cách ổn định HIF-3-alpha, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong mục 5.3 và mục 5.7.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự giảm sản sinh erythropoietin (EPO) nội sinh ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm này chứa một lượng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng

750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu (ví dụ, bệnh thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh tim mạn tính, bệnh thiếu máu tự phát do tuổi già, bệnh thiếu máu do các bệnh mạn tính, hội chứng rối loạn sinh tủy, chứng xơ hóa tủy xương, các bệnh thiếu máu bất sản hoặc loạn sản khác, bệnh thiếu máu do hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm gan C, hoặc liệu pháp thuốc mạn tính làm giảm sự tạo tủy xương), bệnh thiếu máu do mất máu, bệnh thiếu máu do thiếu sắt, bệnh thiếu máu do thiếu vitamin B12, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm hoặc bệnh tan máu bẩm sinh), được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thấm tách,

được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính (CKD), bao gồm bệnh CKD phụ thuộc không thẩm tách, ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được dùng một lần một ngày. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 1,2,3, 4, hoặc 5. Theo các phương án như vậy, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 3, 4 hoặc 5. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 1. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận

mạn tính giai đoạn 2. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 3. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 4. Theo các phương án nhất định, CKD là bệnh thận mạn tính giai đoạn 5. Theo các phương án nhất định, bệnh thận mạn tính là bệnh thận mạn tính thẩm tách sơ bộ. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân là người phải thẩm tách máu và những bệnh nhân này có thể được đề cập đến là mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Theo các phương án này, bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do CKD hoặc ESRD có thể chịu được việc điều trị với chất kích thích sự tạo hồng cầu, bao gồm sản phẩm rhEPO, ví dụ, epoetin alpha, epoetin beta, darbepoetin hoặc peginesatit. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân đã được điều trị bệnh thiếu máu trước đó, trong khi theo các phương án khác, bệnh nhân chưa từng được điều trị bệnh thiếu máu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự tạo mạch ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều hòa sự tạo mạch, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều hòa sự tạo mạch, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là

khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn bị tác động bởi lượng VEGF hoặc GAPDH ở bệnh nhân, ví dụ, như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để thúc đẩy sự lành vết thương, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.3, mà có vết thương, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều

và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để tăng cường sự tái tạo mạch, ở mô bị tổn thương hoặc làm tăng sự tạo mạch ở bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để tạo mạch mô bị thiếu máu cục bộ, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic theo liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để tạo mạch mô bị thiếu máu cục bộ, được phẩm này chứa một lượng có tác dụng axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả trong ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là

khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để thúc đẩy sự tăng trưởng phần da ghép, trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân có ghép da, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để thúc đẩy sự hồi phục mô trong phạm vi tái tạo mô được điều khiển (guided tissue regeneration - GTR), trong đó được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân, ví dụ như được mô tả ở mục 5.4, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-

flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic theo được phẩm và liều và/hoặc phác đồ liều được mô tả ở mục 5.3 và mục 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh vông mạc bệnh tiểu đường, bệnh thoái hóa điểm vàng, bệnh ung thư, bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm, bệnh saccoit, bệnh giang mai, u màng giả sợi chun, bệnh Paget, bệnh tắc tĩnh mạch, tắc động mạch, bệnh tắc nghẽn động mạch cảnh, viêm màng bồ đào/vitritis mạn tính, bệnh nhiễm khuẩn trùng lao, bệnh Lyme, luput ban đỏ hệ thống, bệnh lý vông mạc do sinh non, bệnh Eale, bệnh Behcet, bệnh nhiễm trùng do viêm vông mạc hoặc viêm màng mạch, bệnh histoplastome mắt được chuẩn đoán, bệnh Best, bệnh cận thị, bệnh hồ mắt, bệnh Stargardt, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh dính giác mạc mạn tính, hội chứng độ nhót tăng, bệnh Toxoplasma, biến chứng sau điều trị chấn thương bằng laze, bệnh liên quan đến chứng da đỏ và tăng sinh vông mạc, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, bệnh sarcoit, viêm khớp dạng thấp, bệnh Osler-Weber-Rendu hay bệnh giãn mao mạch nông xuất huyết di truyền, u rắn hoặc u sinh máu, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và cơ xương, đột quy, bệnh động mạch vành, bệnh mạch ngoại vi, và bệnh động mạch vành, trong đó được phẩm này chứa lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrate của nó (cụ thể là, axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) theo được phẩm và/hoặc liều và/hoặc phác đồ liều được

mô tả ở mục 5.3 và 5.7. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc khoảng 750 mg axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng theo đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

5.7. Liều và phác đồ liều

Các liều cụ thể để sử dụng chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha được mô tả trong mục này có thể được dùng theo cách bất kỳ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Liều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng theo đường miệng, dùng tại chỗ hoặc trong tĩnh mạch. Liều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể dùng khi đói, cùng với chất lỏng, hoặc dùng với loại thức ăn bất kỳ. Theo các phương án cụ thể, liều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 giờ sau khi ăn hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 giờ trước khi ăn. Liều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng tại thời điểm bất kỳ trong ngày. Theo các phương án nhất định, liều lặp lại được dùng tại cùng một thời điểm trong ngày. Theo một phương án, liều được dùng vào buổi sáng, buổi trưa hoặc buổi chiều. Theo các phương án nhất định, liều được dùng vào thời điểm từ 4,00 giờ sáng đến 2,00 giờ chiều. Theo các phương án nhất định, liều được dùng vào thời điểm từ 5,00 giờ sáng đến 1,00 giờ chiều. Theo các phương án nhất định, liều được dùng vào thời điểm từ 6,00 giờ sáng đến 12,00 giờ trưa. Theo các phương án nhất định, liều được dùng vào thời điểm từ 7,00 giờ sáng đến 11,00 giờ sáng. Theo các phương án nhất định, liều được dùng vào thời điểm từ 8,00 giờ sáng đến 10,00 giờ sáng. Theo các phương án nhất định, liều được dùng trước, trong hoặc sau bữa sáng. Việc sử dụng và phác đồ liều có thể được điều chỉnh như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, ban đầu đối tượng được điều trị với 3 viên nén 150 mg hợp chất 1 mỗi ngày (450 mg/ngày). Lượng liều hợp chất bao gồm 150, 300, 450 và 600 mg. Sau đó, được phẩm được dùng một lần mỗi ngày trong suốt quá trình điều

trị. Đối tượng nên dùng được phẩm nghiên cứu với 4 aoxơ (~118,3 mL) nước hoặc đồ uống, không kể lượng nước trong thức ăn. Liều được dùng ước chừng vào cùng một thời điểm mỗi ngày, tốt hơn là từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều.

Các thông số khác được mô tả trong bản mô tả này hướng dẫn phác đồ liều của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha để ngăn chặn và/hoặc điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn như được mô tả trong mục 5.4, ví dụ như bệnh thiếu máu (ví dụ, bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách). Mục này đề xuất một số liều cụ thể cho việc sử dụng chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza và chất ổn định HIF-alpha. Theo các phương án nhất định, liều này là liều ban đầu tại thời điểm bắt đầu điều trị. Theo các phương án khác, liều này là liều được điều chỉnh tại sau một thời gian trong quá trình điều trị. Theo các phương án nhất định, chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha là hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó. Theo các phương án cụ thể, hợp chất là hợp chất 1 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó. Theo các phương án cụ thể, hợp chất là hợp chất 7 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Bào chế liều

Theo các phương án cụ thể, các liều được mô tả trong mục 5.7 là các liều ở dạng được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng như được mô tả ở mục 5.3. Theo một phương án cụ thể, các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1 với lượng khoảng 60% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là

tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án cụ thể, các liều được mô tả trong mục 5.7 là các liều ở dạng được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng như được mô tả ở mục 5.3. Theo một phương án cụ thể, các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1 với lượng khoảng 65% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 25% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án cụ thể, các liều được mô tả trong mục 5.7 là các liều ở dạng được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng như được mô tả ở mục 5.3. Theo một phương án cụ thể, các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1 với lượng khoảng 70% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án cụ thể, các liều được mô tả trong mục 5.7 là các liều ở dạng được phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng như được mô tả ở mục 5.3. Theo một phương án cụ thể, các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1 với lượng khoảng 75% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 15% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry®

với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

Theo các phương án cụ thể, các liều được mô tả trong mục 5.7 là các liều ở dạng dược phẩm chứa các thành phần nội hạt, các thành phần ngoại hạt và các thành phần phủ màng như được mô tả ở mục 5.3. Theo một phương án cụ thể, các thành phần nội hạt bao gồm hợp chất 1 với lượng khoảng 80% khối lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 10% khối lượng, glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng; trong đó thành phần ngoại hạt chứa glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, silic dioxid keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng; và trong đó các thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng, và trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

5.7.1. Phác đồ liều

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, trong đó dược phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4 mắc bệnh thiếu máu, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó dược phẩm này thích hợp dùng hàng ngày với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 100 mg đến 1200 mg, từ 200 mg đến 1,000 mg, từ 400 mg đến 800 mg hoặc từ 450 mg đến 600 mg, hoặc từ 300 mg đến 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp

chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) nằm trong khoảng từ 150 mg đến 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất nằm trong khoảng từ 150 mg đến 300 mg, từ 300 đến 600 mg, hoặc từ 600 mg đến 750 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg hoặc thậm chí là khoảng 1,200 mg hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic). Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất ít nhất khoảng 300 mg, ít nhất khoảng 450 mg hoặc thậm chí ít nhất khoảng 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg, hoặc khoảng 750 mg của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic). Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày không phải là 240 mg, 370 mg, 500 mg hoặc 630 mg của hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6,

hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 240 mg, khoảng 370 mg, khoảng 500 mg hoặc 630 mg. Theo các phương án nhất định, liều này được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó hợp chất được dùng liên tục và/hoặc không cố định. Theo các phương án nhất định, liều này được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó liều hàng ngày là khoảng 450 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 450 mg bao gồm 3 dạng liều đơn vị, ví dụ như ba viên nén, mỗi một viên chứa khoảng 150 mg hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4,

hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic). Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 450 mg hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được tăng lên khoảng 150 mg sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày 450 mg hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được giảm xuống khoảng 150 mg, sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được giảm xuống khoảng 300 mg, sao cho liều hàng ngày của hợp chất là khoảng 150 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng lên hoặc giảm xuống khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg hoặc khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định,

liều hàng ngày có thể được tăng lên hoặc giảm xuống một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 300 mg, từ 100 mg đến 300 mg, từ 125 mg đến 300 mg, từ 150 mg đến 300 mg, từ 175 mg đến 300 mg, từ 200 mg đến 300 mg, từ 225 mg đến 300 mg, từ 250 đến 300 mg, hoặc từ 275 mg đến 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng lên hoặc giảm xuống một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg, từ 100 mg đến 225 mg hoặc từ 125 mg đến 200 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày không vượt quá khoảng 600 mg hoặc 750 mg. Theo các phương án nhất định, liều được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4 mắc bệnh thiếu máu, trong đó dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó hợp chất được dùng liên tục và/hoặc không cố định, ví dụ, nhiều hơn 42 ngày liên tiếp. Theo các phương án này, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Theo phương án cụ thể, liều được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng

theo đường miệng điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, bao gồm bước cho bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4 mắc bệnh thiếu máu dùng một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó lượng huyết sắc tố của bệnh nhân được duy trì ở lượng từ 10,0 g/dL đến 13,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được duy trì ở nồng độ ít nhất khoảng 11,0 g/dL và bằng hoặc thấp hơn 13,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được duy trì ở nồng độ ít nhất khoảng 11,0 g/dL và bằng hoặc thấp hơn 12,0 g/dL. Theo các phương án này, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Theo phương án cụ thể, liều được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4 mắc bệnh thiếu máu, trong đó dược phẩm này chứa một lượng có tác dụng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7,

hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó lượng huyết sắc tố của bệnh nhân được tăng lên ít nhất khoảng 1,2 g/dL so với lượng huyết sắc tố đường cơ sở. Theo các phương án này, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Theo phương án cụ thể, liều được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể bị trì hoãn nếu lượng huyết sắc tố bằng hoặc lớn hơn 13,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất có thể tiếp tục sau khi lượng huyết sắc tố là nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được theo dõi và liều của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc

muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được điều chỉnh dựa trên lượng huyết sắc tố và/hoặc sự thay đổi lượng huyết sắc tố. Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố được điều chỉnh tăng hoặc giảm lượng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) khoảng 150 mg hoặc thậm chí là khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều được dùng trong được phẩm như được mô tả trong mục 5.3.

5.7.2. Điều chỉnh liều

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai ít hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng 0,4 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 10,0 đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà lớn hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là lớn hơn khoảng 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-

clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}acetic hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 10,0 g/dL đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 1,0 đến 1,4 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm khoảng 0,4 g/dL hoặc tăng khoảng 0,4 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 0,5 đến 0,9 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà ít hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là nhỏ hơn khoảng 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, lượng liều nhỏ nhất là 150 mg mỗi ngày. Bệnh nhân đã dùng lượng liều nhỏ nhất sẽ tiếp tục dùng 150 mg mỗi ngày trừ khi Hgb của họ tăng lên $\geq 13,0$ g/dL.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}acetic hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 1,0 đến 1,4 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; sau đó cho bệnh

nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là nhỏ hơn khoảng 300 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, lượng liều nhỏ nhất là 150 mg mỗi ngày. Bệnh nhân đã dùng lượng liều nhỏ nhất sẽ tiếp tục dùng 150 mg mỗi ngày trừ khi Hgb của họ tăng lên $\geq 13,0$ g/dL.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn 13,0 g/dL, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này, việc cho dùng liều sẽ được dừng lại nếu Hgb tăng lên ≥ 13 g/dL, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 12,5$ g/dL. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn 12,5 g/dL, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này, việc cho dùng liều sẽ được dừng lại nếu Hgb tăng lên $\geq 12,5$ g/dL, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 12,0$ g/dL. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dung, solvat

hoặc hydrat của nó; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn 13,0 g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành, hoặc 12,5 g/dL nếu bệnh nhân là nữ trưởng thành, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại nếu Hgb tăng lên $\geq 13,0$ g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành hoặc $\geq 12,5$ g/dL nếu bệnh nhân là nữ trưởng thành, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 12,5$ g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành hoặc $\leq 12,0$ g/dL nếu bệnh nhân là nữ trưởng thành. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}acetic hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nhỏ hơn khoảng từ 9,5 đến 10,5 g/dL hoặc từ 9,75 đến 10,25 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng từ 0,2 đến 0,8, từ 0,3 đến 0,7, hoặc từ 0,4 đến 0,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai ít hơn khoảng từ 9,5 đến 10,5 g/dL hoặc từ 9,75 đến 10,25 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng từ 0,1 đến 0,7, từ 0,2 đến 0,6, hoặc từ 0,3 đến 0,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 9,5 đến 10,5 g/dL hoặc từ 9,75 đến 10,25 g/dL và từ 10,4 đến 11,4 g/dL hoặc từ 10,65 đến 11,15 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng từ 0,2 đến 0,8, từ 0,3 đến 0,7, hoặc từ 0,4 đến 0,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà lớn hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là lớn hơn khoảng 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-

clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}acetic hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nhỏ hơn khoảng từ 9,5 đến 10,5 g/dL hoặc khoảng 9,75 đến 10,25 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng từ 1,2 đến 1,8, từ 1,3 đến 1,7, hoặc từ 1,4 đến 1,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 9,5 đến 10,5 g/dL hoặc từ 9,75 đến 10,25 g/dL và khoảng từ 10,4 đến 11,4 g/dL và từ 10,65 đến 11,15 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng từ 1,2 đến 1,8, từ 1,3 đến 1,7, hoặc từ 1,4 đến 1,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 10,5 đến 11,5 g/dL hoặc khoảng từ 10,75 đến 11,25 g/dL và khoảng từ 11,7 đến 12,7 g/dL hoặc khoảng từ 11,95 đến 12,45 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 0,7 đến 1,3 g/dL, khoảng từ 0,8 đến 1,2, hoặc khoảng từ 0,9 đến 1,1 g/dL và khoảng từ 1,1 đến 1,7, khoảng từ 1,2 đến 1,6, hoặc khoảng từ 1,3 đến 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 11,8 đến 12,8 g/dL hoặc khoảng từ 12,05 đến 12,55 g/dL và khoảng từ 12,4 đến 13,9 g/dL hoặc khoảng từ 12,65 đến 13,15 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm khoảng từ 0,1 đến 0,7, hoặc khoảng từ 0,2 đến 0,6, hoặc khoảng từ 0,3 đến 0,5 g/dL hoặc tăng khoảng 0,1 đến 0,7, hoặc khoảng từ 0,2 đến 0,6, hoặc khoảng từ 0,3 đến 0,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 12,05 đến 12,55 g/dL và khoảng từ 12,4 đến 13,9 g/dL hoặc khoảng từ 12,65 đến 13,15 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 0,2 đến 0,8, khoảng từ 0,3 đến 0,7, hoặc khoảng từ 0,4 đến 0,6, hoặc khoảng từ 0,6 đến 1,2, khoảng từ 0,7 đến 1,1, hoặc khoảng từ 0,8 đến 1,0 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà ít hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là nhỏ hơn khoảng 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, lượng liều nhỏ nhất là 150 mg mỗi ngày. Bệnh nhân đã dùng lượng liều nhỏ nhất sẽ tiếp tục dùng 150 mg mỗi ngày trừ khi Hgb của họ tăng lên $\geq 12,0$, 12,5 hoặc 13,0 g/dL.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh

nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 10,5 đến 11,5 g/dL hoặc khoảng từ 10,75 đến 11,25 g/dL và khoảng từ 11,7 đến 12,7 g/dL hoặc từ 11,95 đến 12,45 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng từ 1,2 đến 1,8, từ 1,3 đến 1,7, hoặc từ 1,4 đến 1,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 11,8 đến 12,8 g/dL hoặc khoảng từ 12,05 đến 12,55 g/dL và khoảng từ 12,4 đến 13,9 g/dL hoặc khoảng từ 12,65 đến 13,15 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng từ 0,7 đến 1,3, khoảng từ 0,8 đến 1,2, hoặc khoảng từ 0,9 đến 1,1 g/dL và khoảng từ 1,1 đến 1,7, khoảng từ 1,2 đến 1,6, hoặc khoảng từ 1,3 đến 1,5 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai nằm trong khoảng từ 11,8 đến 12,8 g/dL, hoặc khoảng từ 12,05 đến 12,55 g/dL và khoảng từ 12,4 đến 13,9 g/dL hoặc khoảng từ 12,65 đến 13,15 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng từ 1,2 đến 1,8, khoảng từ 1,3 đến 1,7, hoặc khoảng từ 1,4 đến 1,6 g/dL so với lượng huyết sắc tố ở lần đo thứ nhất; thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là nhỏ hơn khoảng 300 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, lượng liều nhỏ nhất là 150 mg mỗi ngày. Bệnh nhân đã dùng liều nhỏ nhất sẽ tiếp tục dùng 150 mg mỗi ngày trừ khi Hgb của họ tăng lên $\geq 12,0$, 12,5 hoặc 13,0 g/dL.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5 hoặc 14,0 g/dL, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này,

việc cho dùng liều sẽ được dừng lại nếu Hgb tăng lên $\geq 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5$ hoặc $14,0$ g/dL, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0$ hoặc $13,5$ g/dL. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3; đo lượng hemoglobin ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng hemoglobin ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng hemoglobin ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn $10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0$ hoặc $13,5$ g/dL, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này, việc cho dùng liều sẽ được dừng lại nếu Hgb tăng lên $\geq 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0$ hoặc $13,5$ g/dL, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5$ hoặc $13,0$ g/dL. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dung, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3; đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở lần đo thứ hai bằng hoặc lớn hơn $11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5$ hoặc $14,0$ g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành hoặc $10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0$ hoặc $13,5$ g/dL nếu bệnh nhân là nữ trưởng thành, thì sau đó cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà nhỏ hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại. Theo các phương án này, việc cho dùng liều được dừng lại nếu Hgb tăng lên $\geq 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5$ hoặc $14,0$ g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành hoặc $\geq 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0$ hoặc $13,5$ g/dL nếu bệnh nhân là

nữ trưởng thành, và sẽ không được bắt đầu lại cho đến khi Hgb giảm xuống $\leq 10,5$, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 hoặc 13,5 g/dL nếu bệnh nhân là nam trưởng thành hoặc $\leq 10,0$, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5 hoặc 13,0 g/dL nếu bệnh nhân là nữ trưởng thành. Các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời lượng Hgb nên được xem xét trước khi dừng việc cho dùng liều. Hgb được đánh giá 2 tuần một lần trong thời gian này. Các phương pháp điều chỉnh liều được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng trong các phác đồ điều trị sử dụng bất kỳ hợp chất nào được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuật toán liều

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất như được mô tả trong mục 5.2 được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3 (cụ thể, Dược phẩm 1 hoặc 2; xem mục 6.2), đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và điều chỉnh liều như được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định, lần đo thứ nhất là lần đo đường cơ sở. Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất 1 được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và điều chỉnh liều như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định, lượng huyết sắc tố có thể được xác định và theo dõi, ví dụ, thông qua hệ thống theo dõi Hgb tại chỗ HemoCue®, xuyên suốt nghiên cứu để xác định có điều chỉnh liều của dược phẩm nghiên cứu hay không. Theo các phương án nhất định, Hgb có thể thu được thông qua HemoCue® 2 tuần một lần để theo dõi sự điều chỉnh liều. Theo các phương án nhất định, Hgb có thể thu được thông qua HemoCue® 4 tuần một lần, trừ khi cần theo dõi thường xuyên hơn nhằm chỉ ra hoặc đảm bảo về phương diện lâm sàng trên cơ sở sự thay đổi liều. Theo các phương án nhất định, Hgb có thể thu được thông qua HemoCue® 4, 6, 8, 10, 12 hoặc 16 tuần một lần. Theo các phương án nhất định, huyết sắc tố còn có thể được đánh giá với công thức máu (CBC) ở phòng thí nghiệm trung tâm đánh giá về hiệu quả và độ an toàn; tuy nhiên, sự điều chỉnh liều dựa trên cơ sở giá trị Hgb HemoCue® cục bộ. Theo

các phương án nhất định, mục đích là làm tăng và duy trì lượng Hgb là 10-11 g/dL. Theo các phương án nhất định, mục đích là làm tăng và duy trì lượng Hgb là 10-12 g/dL. Theo các phương án nhất định, mục đích là làm tăng và duy trì lượng Hgb là 10-13 g/dL.

Theo các phương án nhất định, hợp chất 1 được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, cụ thể là Dược phẩm 1 hoặc 2 (xem mục 6.2), và được dùng theo ở liều theo hướng dẫn thuật toán điều chỉnh liều. Khi điều chỉnh liều, tỷ lệ Hgb tăng, giảm và thay đổi được xem xét. Nếu chỉ Hgb lệch thì có thể không cần thay đổi liều.

5.7.3. Quy trình điều chỉnh liều ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính

Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất 1 theo liều được điều chỉnh trong suốt quá trình điều trị của bệnh nhân được mô tả dưới đây. Theo các phương án cụ thể, liều được điều chỉnh để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách (NDD-CKD). Theo các phương án cụ thể, hợp chất 1 được điều chế dưới dạng Dược phẩm 1 hoặc Dược phẩm 2.

Theo một số phương án, giá trị đường cơ sở được xác định ngay trước khi sử dụng hợp chất 1 lần đầu tiên. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng cho bệnh nhân là 300 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng hai viên nén, mỗi viên gồm 150 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng cho bệnh nhân là 450 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng ba viên nén, mỗi viên gồm 150 mg. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào buổi sáng. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào thời điểm từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất 1 không tăng nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần trong suốt quá trình điều trị. Có thể giảm liều hàng ngày nhiều lần hơn, tuy nhiên cần tránh điều chỉnh liều thường xuyên.

Theo các phương án nhất định, nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần điều trị, thì liều hàng ngày của hợp chất được tăng lên 150 mg/ngày. Liều hàng ngày được tăng lên khoảng 150 mg/ngày mỗi 4 tuần cho đến

khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL (liều tối đa là 600 mg/ngày). Theo các phương án cụ thể, nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần điều trị với liều hàng ngày của hợp chất 1 ở bệnh nhân mắc NDD-CKD, thì liều hàng ngày của hợp chất được tăng lên 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày của hợp chất 1 được tăng lên khoảng 150 mg/ngày mỗi 4 tuần cho đến khi Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD lớn hơn 10,0 g/dL (liều tối đa là 600 mg/ngày).

Theo các phương án nhất định, nếu Hgb tăng nhanh trong quá trình điều trị (ví dụ, nhiều hơn 1,0 g/dL trong thời gian 2 tuần bất kỳ), thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, nếu Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD tăng nhanh trong quá trình điều trị với liều hàng ngày của hợp chất 1 (ví dụ, nhiều hơn 1,0 g/dL trong thời gian 2 tuần bất kỳ), thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL, thì liều hàng ngày được lên 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, nếu Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD giảm xuống dưới 10,0 g/dL trong quá trình điều trị với liều của hợp chất 1, thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 10,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng điều trị với hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 10,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với hợp chất 1 với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 12,0 g/dL trong quá trình điều trị với liều hàng ngày của hợp chất 1, thì liều này được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng điều trị với hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng

liều với hợp chất 1 với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì liều hàng ngày được điều chỉnh là 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu việc điều chỉnh liều của hợp chất 1 là cần thiết để duy trì Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD ở lượng mong muốn, thì liều hàng ngày được điều chỉnh là 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất 1 theo liều được điều chỉnh trong suốt quá trình điều trị của bệnh nhân được mô tả dưới đây. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày được điều chỉnh để duy trì việc điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách (NDD-CKD). Theo các phương án cụ thể, hợp chất 1 được điều chế dưới dạng Dược phẩm 1 hoặc Dược phẩm 2.

Theo một số phương án, giá trị đường cơ sở được xác định ngay trước khi sử dụng hợp chất 1 lần đầu tiên. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng cho bệnh nhân là 300 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng hai viên nén, mỗi viên gồm 150 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày ban đầu được dùng cho bệnh nhân là 450 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng ở dạng ba viên nén, mỗi viên gồm 150 mg. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào buổi sáng. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày ban đầu được dùng vào thời điểm từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất 1 được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3 không được tăng nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần trong suốt quá trình điều trị. Có thể giảm liều hàng ngày nhiều lần hơn, tuy nhiên cần tránh điều chỉnh liều thường xuyên.

Theo các phương án nhất định, nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì liều hàng ngày của hợp chất được điều chỉnh là 150 mg/ngày (liều hàng ngày tối đa là 600 mg/ngày). Theo các phương án cụ thể, nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD ở lượng mong muốn, thì liều hàng ngày của hợp chất 1 được điều chỉnh là 150 mg/ngày (liều hàng ngày tối đa là 600 mg/ngày).

Theo các phương án nhất định, nếu Hgb giảm xuống dưới 10,0 g/dL, thì liều

hàng ngày được tăng lên 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, nếu Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD giảm xuống dưới 10,0 g/dL trong quá trình điều trị với liều của hợp chất 1, thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 10,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng điều trị với hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 10,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với hợp chất 1 với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng điều trị cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án cụ thể, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 12,0 g/dL trong quá trình điều trị với liều hàng ngày của hợp chất 1, thì liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, nếu lượng Hgb ở bệnh nhân mắc NDD-CKD vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng điều trị với hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL. Sau đó, lại tiếp tục cho dùng liều với hợp chất 1 với liều hàng ngày được giảm xuống 150 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, trong bước cho dùng hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, liều có thể được tăng lên nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần, nhưng cũng có thể giảm nhiều lần hơn, tuy nhiên cần tránh việc điều chỉnh liều thường xuyên. Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất, đo lượng huyết

sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai vào 4 tuần sau đó, và nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL trên giá trị thứ nhất sau 4 tuần, thì sau đó cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà cao hơn liều hàng ngày ban đầu, ví dụ, liều được điều chỉnh cao hơn 150 mg so với liều ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều có thể còn được điều chỉnh bằng cách đo 1, 2, 3, 4, 5 hoặc nhiều lần lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân sau đó, và nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL trên giá trị trước đó, thì cho bệnh nhân dùng liều hàng ngày của hợp chất mà cao hơn liều hàng ngày trước đó. Theo các phương án nhất định, quy trình điều chỉnh được tiếp tục cho đến khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, quy trình điều chỉnh được tiếp tục cho đến khi Hgb lớn hơn 8,0 g/dL, 8,5, g/dL, 9,0 g/dL, 9,5 g/dL, 10,0 g/dL, 10,5 g/dL, 11,0 g/dL, 11,5 g/dL, 12,0 g/dL, 12,5 g/dL, 13,0 g/dL, 13,5 g/dL hoặc 14,0 g/dL. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày tối đa của hợp chất là 600 mg/ngày. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày tối đa của hợp chất là 400 mg/ngày, 450 mg/ngày, 500 mg/ngày, 550 mg/ngày, 600 mg/ngày, 650 mg/ngày, 700 mg/ngày, 750 mg/ngày hoặc 800 mg/ngày.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều ban đầu của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV) hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và nếu Hgb tăng nhanh (ví dụ, nhiều hơn 1 g/dL trong thời gian 2 tuần), thì sau đó cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà thấp hơn liều hàng ngày ban đầu, ví dụ, liều được điều chỉnh thấp hơn 150 mg so với liều ban đầu.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều ban đầu của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV) hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất

được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và nếu lượng Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì sau đó cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà thấp hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và nếu lượng huyết sắc tố vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng sử dụng liều hàng ngày cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 10,5 g/dL, rồi sau đó lại tiếp tục điều trị bằng cách cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà thấp hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất là 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg hoặc 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh cao hơn liều ban đầu 1,5 lần, 2 lần, 2,5 lần, 3 lần, 3,5 lần, 4 lần, 4,5 lần hoặc 5 lần. Theo các phương án nhất định, liều ban đầu cao hơn liều được điều chỉnh 1,5 lần, 2 lần, 2,5 lần, 3 lần, 3,5 lần, 4 lần, 4,5 lần hoặc 5 lần.

Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều ban đầu của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV) hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của nó được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và nếu lượng Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì

sau đó cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà thấp hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều có thể được điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày ban đầu của hợp chất, đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ nhất và sau đó đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân lần thứ hai, và nếu lượng huyết sắc tố vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng sử dụng liều hàng ngày cho đến khi Hgb giảm xuống nhỏ hơn hoặc bằng 12,5 g/dL, rồi sau đó lại tiếp tục điều trị bằng cách cho dùng liều hàng ngày được điều chỉnh của hợp chất mà thấp hơn liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh là 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg hoặc 600 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh cao hơn liều ban đầu 1,5 lần, 2 lần, 2,5 lần, 3 lần, 3,5 lần, 4 lần, 4,5 lần hoặc 5 lần. Theo các phương án nhất định, liều ban đầu cao hơn liều được điều chỉnh 1,5 lần, 2 lần, 2,5 lần, 3 lần, 3,5 lần, 4 lần, 4,5 lần hoặc 5 lần.

5.7.4. Liều hàng ngày

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được tăng lên sau một khoảng thời gian, bắt đầu vào ngày bệnh nhân được dùng liều hàng ngày của hợp chất. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng một tuần đến tám tuần, ví dụ như từ hai tuần đến bảy tuần, từ ba tuần đến sáu tuần hoặc khoảng bốn tuần. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat

hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) có thể được điều chỉnh một lần trong một khoảng thời gian. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng một tuần đến tám tuần, ví dụ như từ hai tuần đến bảy tuần, từ ba tuần đến sáu tuần hoặc khoảng bốn tuần. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) không được tăng nếu lượng huyết sắc tố đã tăng nhiều hơn 1,2 g/dL so với lượng huyết sắc tố đường cơ sở. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

5.7.5. Sử dụng liều và dược phẩm để điều trị bệnh thiếu máu

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic); bước đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng 0,4 g/dL so với lượng

được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 10,0 đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh tăng lên khoảng 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, hợp chất được dùng mỗi ngày một lần và có thể được dùng theo đường miệng. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 450 mg, sao cho khi liều hàng ngày tăng lên khoảng 150 mg, thì liều hàng ngày được điều chỉnh khoảng 600 mg. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng 1 tuần đến khoảng 8 tuần, chẳng hạn như khoảng 2 tuần đến khoảng 7 tuần, khoảng 3 tuần đến khoảng 6 tuần hoặc khoảng 4 tuần. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg hoặc khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 300 mg, từ 100 mg đến 300 mg, từ 125 mg đến 300 mg, từ 150 mg đến 300 mg, từ 175 mg đến 300 mg, từ 200 mg đến 300 mg, từ 225 mg đến 300 mg, từ 250 mg đến 300 mg hoặc từ 275 mg đến 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg, từ 100 mg đến 225 mg hoặc từ 125 mg đến 200 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh không vượt quá 600 mg hoặc 750 mg. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V) hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl] amino} axetic); bước đo lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nhỏ hơn khoảng 10,0 g/dL và lượng huyết sắc tố

tăng lên khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 10,0 đến 10,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 và lượng huyết sắc tố tăng khoảng từ 1,0 đến 1,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố giảm ít hơn khoảng 0,4 g/dL hoặc tăng khoảng 0,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng lên khoảng từ 0,5 đến 0,9 g/dL khi so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh giảm xuống 150 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án này, hợp chất được dùng mỗi ngày một lần và có thể được dùng theo đường miệng. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là khoảng 450 mg, sao cho khi liều hàng ngày được giảm khoảng 150 mg, thì liều hàng ngày được điều chỉnh là khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng 1 tuần đến khoảng 8 tuần, chẳng hạn như khoảng 2 tuần đến khoảng 7 tuần, khoảng 3 tuần đến khoảng 6 tuần hoặc khoảng 4 tuần. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg hoặc khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 300 mg, từ 100 mg đến 300 mg, từ 125 mg đến 300 mg, từ 150 mg đến 300 mg, từ 175 mg đến 300 mg, từ 200 mg đến 300 mg, từ 225 mg đến 300 mg, từ 250 mg đến 300 mg hoặc từ 275 mg đến 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg, từ 100 mg đến 225 mg hoặc từ 125 mg đến 200 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh không vượt quá 600 mg hoặc 750 mg. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, dược phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được

chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, và Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic), trong đó được phẩm này thích hợp dùng hàng ngày; bệnh nhân được đo lượng huyết sắc tố sau khi dùng liều hàng ngày của hợp chất rồi đo lại sau một khoảng thời gian, trong đó nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 11,0 đến 12,2 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng 1,5 g/dL so với với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng trong khoảng từ 1,0 đến 1,4 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; hoặc nếu lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân nằm trong khoảng từ 12,3 đến 12,9 g/dL và lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn khoảng 1,5 g/dL so với lượng được đo ở khoảng thời gian trước đó; thì liều hàng ngày được điều chỉnh được tăng khoảng 300 mg so với liều hàng ngày ban đầu. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng ngày một lần và có thể được dùng theo đường miệng. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày là 450 mg, sao cho khi liều hàng ngày tăng khoảng 300 mg, thì liều hàng ngày được điều chỉnh là khoảng 150 mg. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian là từ khoảng 1 tuần đến khoảng 8 tuần, chẳng hạn như khoảng 2 tuần đến khoảng 7 tuần, khoảng 3 tuần đến khoảng 6 tuần hoặc khoảng 4 tuần. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, khoảng 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg hoặc khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 300 mg, từ 100 mg đến 300 mg, từ 125 mg đến 300 mg, từ 150 mg đến 300 mg, từ 175 mg đến 300 mg, từ 200 mg đến 300 mg, từ 225 mg đến 300 mg, từ 250 mg đến 300 mg hoặc từ 275 mg đến 300 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày có thể được tăng hoặc giảm một lượng nằm trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg, từ 100 mg đến 225 mg hoặc từ 125 mg đến 200 mg. Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày được điều chỉnh không vượt quá 600 mg hoặc 750 mg. Theo các phương án cụ thể, liều hàng ngày được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu liên quan đến CKD ở bệnh nhân như được mô tả ở mục 5.4 đang phải chạy thận nhân tạo, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 vào thời điểm khoảng 8 giờ, 7 giờ, 6 giờ, 5 giờ, 4 giờ, 3 giờ, 2 giờ, hoặc 1 giờ, hoặc vào điểm nằm trong khoảng từ 7 giờ đến 8 giờ, 6 giờ đến 7 giờ, 5 giờ đến 6 giờ, 4 giờ đến 5 giờ, 3 giờ đến 4 giờ, 2 giờ đến 3 giờ, 1 giờ đến 2 giờ hoặc khoảng 1 giờ trước phiên chạy thận. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu liên quan đến CKD ở bệnh nhân như được mô tả ở mục 5.4 đang phải chạy thận nhân tạo, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2, trong đó được phẩm này thích hợp dùng hai lần một tuần, ba lần một tuần, bốn lần một tuần, năm lần một tuần, sáu lần một tuần, mỗi ngày, hai tuần một lần, ba tuần một lần, bốn tuần một lần hoặc hai tháng một lần hoặc ba tháng một lần. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu liên quan đến CKD ở bệnh nhân như được mô tả ở mục 5.4 đang phải chạy thận nhân tạo, trong đó được phẩm này chứa một lượng có tác dụng của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 vào thời điểm khoảng 8 giờ, 7 giờ, 6 giờ, 5 giờ,

4 giờ, 3 giờ, 2 giờ, hoặc 1 giờ, hoặc vào điểm nằm trong khoảng từ 7 giờ đến 8 giờ, 6 giờ đến 7 giờ, 5 giờ đến 6 giờ, 4 giờ đến 5 giờ, 3 giờ đến 4 giờ, 2 giờ đến 3 giờ, 1 giờ đến 2 giờ hoặc khoảng 1 giờ sau khi kết thúc phiên chạy thận. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

Theo các phương án nhất định, khi dùng dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo sáng chế, nồng độ trong huyết thanh của chất chuyển hóa của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12 hoặc hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 được xác định và theo dõi. Theo các phương án cụ thể hơn, nồng độ trong huyết thanh của phenolic-glucuronit và/hoặc axyl-glucuronit của hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12 hoặc hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 được xác định. Theo các phương án cụ thể hơn, nồng độ trong huyết thanh của phenolic-glucuronit và/hoặc axyl-glucuronit của hợp chất 1, tức là, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 được xác định. Theo các phương án cụ thể hơn nữa, liều hàng ngày được điều chỉnh theo nồng độ chất chuyển hóa trong huyết thanh. Theo các phương án nhất định, liều này được dùng trong dược phẩm như được mô tả ở mục 5.3.

5.8. Liều pháp kết hợp

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, ở bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4, dược phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dụng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-

(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) được mô tả ở mục 5.3 kết hợp với được phẩm khác. Liệu pháp kết hợp này có thể được thực hiện bằng cách dùng liều các thành phần riêng lẻ của liệu pháp điều trị đồng thời, liên tục hoặc tách biệt. Ngoài ra, nếu dùng thành phần của liệu pháp kết hợp này, thì hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3 và được phẩm khác có thể có tác dụng tổng hợp, sao cho liều hàng ngày của mỗi hoặc tất cả các thành phần có thể được giảm đi so với liều của mỗi thành phần thường được dùng trong liệu pháp đơn. Ngoài ra, nếu dùng thành phần của liệu pháp kết hợp này, thì hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) trong được phẩm như được mô tả ở mục 5.3 và được phẩm khác có thể có tác dụng bổ sung, sao cho liều hàng ngày của mỗi thành phần tương tự hoặc giống liều của mỗi thành phần thường được dùng trong liệu pháp đơn.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị ở bệnh nhân như được mô tả ở mục 5.4, bệnh thiếu máu không nghiêm trọng do bệnh thận mạn tính, bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách, bệnh thiếu máu không nghiêm trọng do bệnh suy tim sung huyết và bệnh thiếu máu tự phát do tuổi già, bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu dùng liều hàng ngày của chất ức chế HIF prolyl hydroxylaza hoặc chất ổn định HIF-alpha, ví dụ như hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6,

hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể, hợp chất theo sáng chế, như hợp chất 1), trong được phẩm được mô tả trong mục 5.3, trong đó hợp chất được dùng liên tục và/hoặc không cố định, và trong đó hợp chất được dùng cùng được phẩm khác.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4 mắc bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dung, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) trong được phẩm được mô tả ở mục 5.3, trong đó hợp chất tùy ý được dùng kết hợp với được phẩm bổ sung sắt, như sắt sulphat, sắt gluconat hoặc sắt fumarat. Theo các phương án này, được phẩm bổ sung sắt được dùng ít nhất 1 giờ, ít nhất 2 giờ, ít nhất 3 giờ, ít nhất 4 giờ hoặc thậm chí ít nhất 6 giờ sau khi dùng hợp chất. Theo các phương án nhất định, được phẩm bổ sung sắt được dùng ở lượng sao cho lượng feritin được duy trì trong khoảng từ 50 ng/mL đến 300 ng/mL. Theo các phương án nhất định, được phẩm bổ sung sắt được dùng theo đường miệng với liều hàng ngày ít nhất khoảng 50 mg sắt nguyên tố. Theo các phương án nhất định, được phẩm bổ sung sắt được dùng theo đường miệng với liều khoảng 50 mg sắt nguyên tố. Theo các phương án nhất định, được phẩm bổ sung sắt được tiêm vào tĩnh mạch. Theo các phương án nhất định, được phẩm bổ sung sắt được dùng liên tục và/hoặc không cố định, ví dụ như nhiều hơn 42 ngày liên tục. Theo các phương án khác, được phẩm bổ sung sắt được dùng theo nhu cầu sao cho feritin được duy trì ở lượng nằm trong khoảng từ 50 ng/mL đến 300 ng/mL. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất

chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng qua đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều dùng theo đường miệng để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân như được mô tả trong mục 5.4, bệnh thiếu máu, như bệnh thiếu máu thứ phát do bệnh thận mạn tính, được phẩm này thích hợp dùng cho bệnh nhân như được mô tả ở mục 5.4, trong đó được phẩm này chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1 hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của nó (cụ thể là, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) được mô tả ở mục 5.3, trong đó hợp chất tùy ý được dùng kết hợp với chất kích thích sự tạo hồng cầu (ESA), như chất bắt chước erythropoietin. Theo các phương án này, ESA là sản phẩm rhEPO, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, epoetin alpha, epoetin beta, darbepoetin hoặc peginesatit. Theo các phương án này, ESA được dùng như liệu pháp cấp cứu. Theo các phương án khác, ESA được dùng liên tục và/hoặc không cố định, ví dụ như nhiều hơn 42 ngày liên tục. Theo các phương án này, liều hàng ngày chứa hợp chất có cấu trúc Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V), hoặc hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1, hợp chất 2, hợp chất 3, hợp chất 4, hợp chất 5, hợp chất 6, hợp chất 7, hợp chất 8, hợp chất 9, hợp chất 10, hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, Chất chuyển hóa 1, hoặc Chất chuyển hóa 2 hoặc muối được dùng, solvat, hoặc hydrat của chúng (cụ thể là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc axit 2-(5-(3-flophenyl)-3-hydroxypicolinamido)axetic) với lượng khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg hoặc thậm chí là khoảng 750 mg. Theo các phương án này, liều

hàng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 600 mg. Liều hàng ngày này có thể được dùng qua đường miệng, một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: hợp chất 1 dùng để điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách

Ví dụ này mô tả nghiên cứu có đối chứng tích cực, nhãn mở, ngẫu nhiên, pha 3 để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của hợp chất 1 dùng theo đường miệng trong việc điều trị bệnh thiếu máu ở đối tượng mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thẩm tách (NDD-CKD) ở khoảng 1000 đối tượng. Hiệu quả và độ an toàn của hợp chất 1 được so sánh với darbepoetin alfa trong việc điều chỉnh và duy trì Hgb ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu thứ phát NDD-CKD.

Quần thể nghiên cứu bao gồm các đối tượng từ 18 tuổi trở lên mắc NDD-CKD, có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) ≤ 60 mL/phút/1,73 m² và huyết sắc tố (Hgb) $<10,0$ g/dL, những người này đều đang không được điều trị với chất kích thích sự tạo hồng cầu (ESA).

Sau 4 tuần từ giai đoạn sàng lọc, các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí thu nhận và không có các tiêu chí loại trừ được mô tả dưới đây được cho dùng ngẫu nhiên hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa theo tỷ lệ 1:1. Sự ngẫu nhiên được phân theo

- Vùng địa lý (Hoa Kỳ [US] và Liên minh Châu Âu [EU] và các nước còn lại [ROW]).
- Bệnh suy tim sung huyết (CHF) loại 0 hoặc I và II hoặc III theo Hiệp hội tim New York.
- Hgb đầu vào nghiên cứu ($<9,5$ và $\geq 9,5$ g/dL).

Sau khi ngẫu nhiên hóa, nghiên cứu được chia thành 4 giai đoạn:

- Giai đoạn điều chỉnh (tuần 0-23): giai đoạn bắt đầu điều trị nghiên cứu để điều chỉnh lượng Hgb.
- Giai đoạn duy trì (tuần 24-52): giai đoạn điều trị nghiên cứu có đánh giá hiệu quả trong suốt giai đoạn này (giai đoạn đánh giá thứ nhất: tuần 24-36; giai đoạn đánh giá thứ hai: tuần 40-52).

- Giai đoạn điều trị lâu dài (tuần 53-kết thúc điều trị) tiếp tục điều trị nghiên cứu để đánh giá độ an toàn lâu dài.
- Giai đoạn theo dõi (kết thúc điều trị + 4 tuần): khám bệnh sau điều trị (khám trực tiếp hoặc qua điện thoại) để đánh giá độ an toàn.

Thời gian ước tính để tuyển tất cả khoảng 1000 đối tượng ngẫu nhiên là 20 tháng, và thời gian tiếp theo được dự tính là 1,8 năm. Tất cả đối tượng ở lại nghiên cứu cho đến khi khoảng 631 biến cố bất lợi chính lên tim mạch (MACE) xảy ra qua 2 nghiên cứu NDD-CKD tách biệt, tại thời điểm đối tượng được ghi lại trong lần khám cuối cùng và nghiên cứu được kết thúc. Các trang web được thông báo ngày kết thúc nghiên cứu toàn cầu khoảng 3 tháng trước khi kết thúc nghiên cứu (dựa trên lượng tích lũy MACE qua 2 nghiên cứu) và sau đó thông báo cho đối tượng tích cực ngày kết thúc nghiên cứu toàn cầu.

Lựa chọn và loại trừ đối tượng

Các đối tượng được chọn cho nghiên cứu dựa trên các tiêu chí lựa chọn và loại trừ sau đây.

Tiêu chí thu nhận. Đối tượng được chọn phải đáp ứng tất cả các điểm tối hạn thu nhận sau đây:

1. Từ 18 tuổi trở lên;
2. Chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) ≤ 60 mL/phút/1,73 m² tại lần khám sàng lọc, sử dụng phương trình creatinin dịch tễ học bệnh thận mạn tính (CKD-EPI) 2009 lúc sàng lọc và không dự định bắt đầu thẩm tách trong 6 tháng từ lúc sàng lọc.
3. Hgb sàng lọc trung bình $<10,0$ g/dL như được xác định bằng giá trị trung bình của 2 giá trị Hgb được xác định bởi phòng thí nghiệm trung tâm trong quá trình sàng lọc;
4. Feritin huyết thanh ≥ 100 ng/mL với độ bão hòa transferin (TSAT) $\geq 20\%$ trong quá trình sàng lọc;
5. Giá trị folat và vitamin B₁₂ $\geq$ giới hạn dưới của lượng bình thường trong quá trình sàng lọc;
6. Đối tượng hiểu các quy trình và yêu cầu của nghiên cứu và cung cấp văn bản

đồng ý sau khi được giải thích và cho phép công bố thông tin sức khỏe được bảo vệ.

Tiêu chí loại trừ Đối tượng có bất kỳ tiêu chí nào sau đây đều không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu:

1. Bệnh thiếu máu do nguyên nhân ngoài CKD hoặc đối tượng bị chảy máu chủ động hoặc mất máu gần đây;
2. Đối tượng mắc bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hội chứng rối loạn sinh tủy, chứng xơ hóa tủy xương, tan máu ác tính, u tủy, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh tan máu bẩm sinh hoặc chứng bất sản hồng cầu đơn thuần;
3. Truyền tế bào hồng cầu (RBC) trong 4 tuần trước hoặc trong quá trình sàng lọc.
4. Tiêm sắt tĩnh mạch (IV) trong 4 tuần trước khi sàng lọc;
5. ESA bất kỳ (ví dụ, erythropoietin người tái tổ hợp [rhEPO] hoặc darbepoetin alfa) trong 6 tháng trước khi sàng lọc;
6. Aspartat aminotransferaza (AST)/glutamic oxaloacetic transaminaza huyết thanh (SGOT), alanin aminotransferaza (ALT)/glutamic pyruvic transaminaza huyết thanh (SGPT) hoặc bilirubin tổng số $>2,0$ lần giới hạn trên của lượng bình thường (upper limit of normal - ULN) lúc sàng lọc. Đối tượng có tiền sử bị hội chứng Gilbert không bị loại trừ;
7. Tăng huyết áp không kiểm soát (huyết áp tâm trương được xác định >110 mmHg hoặc huyết áp tâm thu >180 mmHg) lúc sàng lọc;
8. Suy tim nghiêm trọng lúc sàng lọc (loại IV theo Hiệp hội tim NewYork);
9. Hội chứng động mạch vành cấp tính (nhập viện điều trị do đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim), tái tạo động mạch vành khẩn cấp, nhập viện do CHF hoặc đột quỵ trong 12 tuần trước khi sàng lọc;
10. Tiền sử bị bệnh ác tính hoạt động trong 2 năm trước khi sàng lọc, ngoại trừ bệnh ung thư biểu mô da tế bào đáy được chỉ định cắt, bệnh ung thư biểu mô da tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô cổ tại chỗ hoặc polyp đại tràng lành tính được chỉ định cắt;
11. Tiền sử bị chứng nghẽn mạch sâu (DVT) hoặc chứng tắc mạch phổi (PE) cần điều trị tích cực trong 8 tháng trước khi sàng lọc;
12. Tiền sử bị chứng tích tụ sắt hoặc thừa sắt;

13. Tiền sử ghép cơ quan trước đó hoặc có dự định ghép cơ quan (ngoại trừ đối tượng đang trong danh sách chờ ghép thận), hoặc cấy tế bào gốc hoặc ghép tủy xương (ngoại trừ ghép màng sừng);
14. Sử dụng được phẩm điều tra hoặc tham gia nghiên cứu điều tra trong 30 ngày hoặc 5 lần thời gian bán hủy của dược phẩm điều tra (tùy xem cái nào dài hơn), trước khi khám sàng lọc;
15. Đã tham gia vào nghiên cứu này trước đó, tiếp nhận hợp chất 1 ở nghiên cứu khác, hoặc tham gia nghiên cứu với một nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết chất ức chế prolyl-hydroxylaza (HIF-PHI) khác trước đó;
16. Nữ đang mang thai hoặc cho con bú. Nữ có khả năng sinh con nhưng không thể hoặc không đồng ý sử dụng biện pháp tránh thai có thể chấp nhận.
17. Đối tượng nam không bị thất ồng dẫn tinh không thể hoặc không đồng ý sử dụng biện pháp tránh thai có thể chấp nhận được;
18. Lý do bất kỳ khác mà theo ý kiến của người điều tra là sẽ làm đối tượng không phù hợp tham gia nghiên cứu này.

Điểm tới hạn hiệu quả

Điểm tới hạn hiệu quả đối với nghiên cứu này được xác định như sau:

Điểm tới hạn hiệu quả chính

- Sự chênh lệch trung bình của Hgb giữa giá trị đường cơ sở (giá trị trung bình của Hgb trước điều trị) và giai đoạn đánh giá chính (giá trị Hgb trung bình từ tuần 24-36).

Điểm tới hạn hiệu quả phụ quan trọng

- Sự chênh lệch trung bình của Hgb giữa giá trị đường cơ sở (giá trị trung bình của Hgb trước điều trị) và giai đoạn đánh giá chính (giá trị Hgb trung bình từ tuần 24-36).
- Tỷ lệ các đối tượng có Hgb trung bình nằm trong khoảng từ 10,0 đến 12,0 g/dL (gồm cả) trong giai đoạn đánh giá lần thứ nhất (tuần 24-36);
- Liều hàng tuần trung bình của sắt nguyên tố tiêm tĩnh mạch (IV) được dùng từ đường cơ sở đến tuần 52;
- Tỷ lệ các đối tượng tiếp nhận truyền RBC từ đường cơ sở đến tuần 52;

Điểm tới hạn hiệu quả phụ khác

- Tiến trình CKD dựa trên sự thay đổi GFR;
- Tỷ lệ các giá trị Hgb nằm trong khoảng giá trị đích trong suốt giai đoạn duy trì (tuần 24-52);
- Hgb tăng >1,0 g/dL từ đường cơ sở;
- Giá trị Hgb được xác định <10,0 hoặc >12,0 g/dL;
- Khôi phục ESA;
- Điều chỉnh liều;
- Duy trì lượng sắt vừa đủ (được định nghĩa là feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$);
- Tiếp nhận liệu pháp sắt IV.

Điểm tới hạn độ an toàn

- Điểm tới hạn độ an toàn đối với nghiên cứu này được xác định như sau:
- MACE, được xác định dựa trên tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không chết hoặc đột quỵ không chết;
- Các yếu tố riêng biệt của MACE;
 - tử vong do tất cả các nguyên nhân;
 - nhồi máu cơ tim không chết;
 - đột quỵ không chết;
- Biến cố nghẽn mạch: nghẽn động mạch, DVT, PE hoặc nghẽn mạch xâm nhập mạch;
- Hgb >12,0 g/dL, >13,0 g/dL hoặc >14,0 g/dL;
- Hgb tăng >1,0 g/dL trong khoảng thời gian 2 tuần bất kỳ hoặc >2,0 g/dL trong khoảng thời gian 4 tuần bất kỳ;
- Biến cố bất lợi (AE) và biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE);
- Dấu hiệu sống và giá trị thực nghiệm lâm sàng.

Điều trị cho các đối tượng

Các đối tượng được cho dùng ngẫu nhiên với tỷ lệ 1:1

Liều bắt đầu hợp chất 1: 2 viên nén một lần mỗi ngày (300 mg/ngày); hoặc

Liều bắt đầu darbepoetin alfa (SC): dựa trên nhãn sản phẩm địa phương được

chấp nhận

Hướng dẫn điều chỉnh liều - Tất cả nhóm điều trị

Việc dùng liều được bắt đầu tại lần khám đường cơ sở, và liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) được dùng tại khu vực điều tra sau khi hoàn thành các quy trình đường cơ sở khác. Huyết sắc tố được theo dõi bằng thiết bị HemoCue® tại chỗ trong suốt nghiên cứu để xác định xem có nên điều chỉnh hoặc chấm dứt liều của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa). Từ tuần 0 đến 12, Hgb được đo bằng HemoCue® 2 tuần một lần để theo dõi việc điều chỉnh liều. Từ tuần 12 đến 52, Hgb được theo dõi qua HemoCue® 4 tuần một lần. Từ tuần 53 đến khi kết thúc nghiên cứu, Hgb được tiếp tục theo dõi bằng HemoCue® để xác định có nên điều chỉnh hoặc chấm dứt liều của dược phẩm nghiên cứu hay không. Huyết sắc tố còn có thể được đánh giá công thức máu (CBC) ở phòng thí nghiệm trung tâm để đánh giá về hiệu quả và độ an toàn; tuy nhiên, việc điều chỉnh liều nên dựa trên cơ sở giá trị Hgb HemoCue® địa phương.

Mục đích của nghiên cứu là làm tăng và duy trì lượng Hgb là 10-11 g/dL ở Hoa Kỳ, và 10-12 g/dL ở ngoài Hoa Kỳ.

Việc điều chỉnh liều được hướng dẫn bởi hệ thống hồi đáp tương tác trực tuyến (IWR) dựa trên nồng độ Hgb và thuật toán điều chỉnh liều được lập trình. Thuật toán điều chỉnh liều được lập trình cho hợp chất 1 theo Hướng dẫn điều chỉnh liều (xem ở dưới). Thuật toán điều chỉnh liều được lập trình cho darbepoetin alfa dựa trên nhãn sản phẩm địa phương.

Khi điều chỉnh liệu pháp, tỷ lệ Hgb tăng, giảm và thay đổi cũng như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân (tức là, bệnh tật gần đây, giảm thể tích, tăng thể tích, v.v.) được xem xét. Trong trường hợp lâm sàng giảm nhẹ, người điều tra có thể chọn liều ngoài khuyến nghị liều của hệ thống IWR để duy trì Hgb trong khoảng giá trị đích. Khi đó, các trường hợp lâm sàng này phải được chứng minh bằng tài liệu trong hồ sơ của đối tượng và thu thập trong bệnh án nghiên cứu (CRF).

Giai đoạn điều chỉnh (tuần 0-23)

hợp chất 1 được dùng theo liều theo hướng dẫn thuật toán điều chỉnh liều sau:

Thuật toán điều chỉnh liều cho Hoa Kỳ:

- Không tăng liều nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần. Việc giảm liều có thể xảy ra nhiều lần hơn. Tránh điều chỉnh liều thường xuyên.
- Nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần, thì tăng liều hợp chất 1 lên một viên nén một ngày. Tăng liều lên một viên nén mỗi 4 tuần cho đến khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL (liều hàng ngày tối đa của hợp chất 1 là 600 mg/ngày [4 viên nén]).
- Nếu Hgb tăng nhanh (ví dụ, nhiều hơn 1 g/dL trong thời gian 2 tuần), thì giảm liều của hợp chất 1 xuống một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb giảm nhanh dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều của hợp chất 1 lên một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc dưới 10,5 g/dL, sau đó lại tiếp tục dùng liều hợp chất 1 với ít hơn một viên nén mỗi ngày.
- Nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì liều hợp chất 1 được điều chỉnh 1 viên nén mỗi ngày.

Thuật toán điều chỉnh liều đối với các nước ngoài Hoa Kỳ:

- Không tăng liều nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần. Việc giảm liều có thể xảy ra nhiều lần hơn. Tránh điều chỉnh liều thường xuyên.
- Nếu Hgb không tăng nhiều hơn 0,5 g/dL so với giá trị đường cơ sở sau 4 tuần, thì tăng liều hợp chất 1 lên một viên nén một ngày. Tăng liều lên một viên nén mỗi ngày mỗi 4 tuần cho đến khi Hgb lớn hơn 10,0 g/dL (liều hàng ngày tối đa của hợp chất 1 là 600 mg/ngày [4 viên nén]).
- Nếu Hgb tăng nhanh (ví dụ, nhiều hơn 1 g/dL trong thời gian 2 tuần), thì giảm liều của hợp chất 1 xuống một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb giảm nhanh dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều của hợp chất 1 lên một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì giảm liều của hợp chất 1 xuống một viên nén mỗi ngày. Nếu Hgb vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc dưới 12,5 g/dL, sau đó lại tiếp tục dùng liều hợp chất 1 với ít hơn một viên nén mỗi ngày.
- Nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì

liều hợp chất 1 được điều chỉnh một viên nén mỗi ngày.

Các đối tượng tiếp nhận darbepoetin alfa ngẫu nhiên được cho dùng liều sử dụng hệ thống IWR cung cấp thuật toán điều chỉnh liều dựa trên nhãn sản phẩm địa phương darbepoetin alfa được chấp nhận. Việc dùng liều darbepoetin alfa độc lập với lịch khám, và lịch dùng liều có thể thay đổi theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe địa phương và hướng dẫn dùng liều darbepoetin theo từng nước cụ thể.

Giai đoạn duy trì (tuần 24-52) và giai đoạn điều trị lâu dài (tuần 53 EOT):

hợp chất 1 nên được tiếp tục dùng theo liều theo hướng dẫn thuật toán điều chỉnh liều như được mô tả ở trên.

Sau giai đoạn điều chỉnh, các liều darbepoetin alfa tiếp theo có thể được điều chỉnh ở từng đối tượng riêng biệt dựa trên nhãn sản phẩm địa phương darbepoetin alfa được chấp nhận chuyên dùng để duy trì điều trị. Tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe địa phương và hướng dẫn vùng/quốc gia nên được xem xét trong việc điều trị.

Hướng dẫn dùng liều

Hợp chất 1

Tất cả đối tượng bắt đầu với 2 viên nén mỗi ngày (300 mg/ngày). Lượng liều của hợp chất 1 bao gồm 150, 300, 450 và 600 mg (mỗi viên nén là 150 mg). Mỗi đối tượng dùng liều được phẩm nghiên cứu của họ theo khu vực điều tra ở lần khám đường cơ sở. Sau đó, được phẩm nghiên cứu được dùng một lần mỗi ngày theo tiêu chuẩn bệnh nhân ngoại trú. Đối tượng có thể dùng hợp chất 1 cùng hoặc không cùng thức ăn. Liều nên được dùng ước chừng vào cùng một thời điểm mỗi ngày, tốt hơn là từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều. Đối tượng nên được chỉ định dùng được phẩm bổ sung sắt đường miệng bất kỳ ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều hợp chất 1.

Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa được dùng, lưu trữ và phân phối theo nhãn sản phẩm địa phương được chấp nhận.

Dược phẩm bổ sung sắt

Người điều tra nên kê đơn được phẩm bổ sung sắt theo nhu cầu trong nghiên

cứu để duy trì feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$. Nhìn chung, chỉ nên dùng sắt dùng theo đường miệng cho liệu pháp. Việc sử dụng sắt dùng theo đường tiêm tĩnh mạch bị hạn chế và chỉ nên được dùng cho các đối tượng không dung nạp sắt dùng theo đường miệng và thiếu hụt sắt đã được chứng thực (ví dụ, feritin < 100 ng/mL và/hoặc TSAT $< 20\%$). Khi đối tượng không bị thiếu hụt sắt nữa, thì cần ngưng dùng sắt IV (feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$). Chú ý: Bởi vì sắt dùng đường miệng có khả năng làm giảm độ sinh khả dụng của hợp chất 1, cho nên được phẩm nghiên cứu không nên được dùng đồng thời với dược phẩm bổ sung sắt theo đường miệng (bao gồm sắt chứa nhiều vitamin). Đối tượng nên được hướng dẫn dùng dược phẩm bổ sung sắt theo đường miệng ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều hợp chất 1.

Hướng dẫn liệu pháp khôi phục

Để đảm bảo độ an toàn cho các đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn hóa việc sử dụng liệu pháp khôi phục, sáng chế đề xuất hướng dẫn liệu pháp khôi phục sau đây:

1. Khôi phục ESA; Bắt đầu ở tuần 6, các đối tượng ở tất cả các mục đích điều trị được phép (mặc dù không yêu cầu) có Hgb được khôi phục với liệu pháp ESA, theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe địa phương. Nếu có thể, đối tượng thuộc nhóm hợp chất 1 nên được dùng liều hợp chất 1 tối đa trong 2 tuần trước khi khôi phục ESA. Đối tượng thuộc nhóm darbepoetin alfa có thể khôi phục với ESA khác theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe. Để đủ điều kiện cho khôi phục ESA, đối tượng phải đáp ứng tất cả các yêu cầu sau:

- Đối tượng mắc bệnh thiếu máu hoặc có triệu chứng của bệnh thiếu máu (ví dụ, mệt mỏi, ốm yếu, thở ngắn, đau ngực, rối loạn hoặc chóng mặt) mà bệnh hoặc triệu chứng này trở nên xấu đi đáng kể về mặt lâm sàng so với đường cơ sở;
- Hgb của đối tượng $< 9,0$ g/dL; và
- Mục tiêu là giảm nguy cơ miễn dịch đồng loại và/hoặc nguy cơ liên quan đến truyền RBC khác.

Liệu pháp khôi phục ESA nên được dùng theo hướng dẫn của các cơ quan địa phương và theo hướng dẫn sử dụng hoặc SmPC. Các đối tượng phải ngưng dùng dược phẩm nghiên cứu trong khi tiếp nhận liệu pháp khôi phục ESA. Việc theo dõi huyết sắc tố được thực hiện theo điểm tới hạn trong mục “Liều và phác đồ” của quy trình thử nghiệm. Điều trị khôi phục ESA nên được dùng khi Hgb ≥ 9 g/dL. Việc điều trị với

được phẩm nghiên cứu nên được tiếp tục lại sau khoảng thời gian sau đây:

- 2 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục epoetin;
- 7 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục darbepoetin alfa;
- 14 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục methoxy polyetylen glycol-epoetin beta.

Sau khi khôi phục ESA, nên bắt đầu dùng lại dược phẩm nghiên cứu ở liều giống với liều trước đó và liều được điều chỉnh theo hướng dẫn điều chỉnh liều (mục “Liều và phác đồ”).

2. Truyền RBC: Các nhà điều tra nên sử dụng hướng dẫn truyền máu của cơ quan địa phương khi xác định xem có truyền máu cho đối tượng nghiên cứu không. Nhìn chung, trong trường hợp mất máu cấp cứu hoặc nghiêm trọng, việc truyền RBC nên được dùng theo chỉ dẫn lâm sàng. Trong trường hợp ít nghiêm trọng hơn, nhưng có thể làm bệnh thiếu máu trở nên xấu đi hoặc giảm các triệu chứng nghiêm trọng của bệnh thiếu máu, việc truyền RBC được cho phép theo ý kiến của người điều tra đưa ra sự cần thiết y tế. Dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) có thể được tiếp tục trong suốt giai đoạn truyền máu.

Ví dụ 2: hợp chất 1 để điều trị duy trì bệnh thiếu máu ở đối tượng mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thâm tách

Ví dụ này mô tả nghiên cứu có đối chứng tích cực, nhãn mở, ngẫu nhiên, pha 3 để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của hợp chất 1 dùng theo đường miệng trong việc điều trị duy trì bệnh thiếu máu ở đối tượng mắc bệnh thận mạn tính phụ thuộc không thâm tách (NDD-CKD) ở khoảng 2100 đối tượng. Hiệu quả và độ an toàn của hợp chất 1 được so sánh với darbepoetin alfa trong việc điều trị duy trì bệnh thiếu máu ở đối tượng mắc NDD-CKD sau khi chuyển đổi từ liệu pháp ESA hiện tại.

Quần thể nghiên cứu bao gồm các đối tượng ≥ 18 tuổi mắc NDD-CKD, tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) ≤ 60 mL/phút/1,73 m², và huyết sắc tố (Hgb) nằm trong khoảng từ 8,0 đến 11,0 g/dL (gồm cả) theo Hoa Kỳ, và nằm trong khoảng từ 9,0 đến 12,0 g/dL (gồm cả) theo các nước ngoài Hoa Kỳ, các đối tượng này đều đang được điều trị với chất kích thích sự tạo hồng cầu (ESA) cho bệnh thiếu máu.

Sau 4 tuần từ giai đoạn sàng lọc, các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí thu nhận và không có các tiêu chí loại trừ được mô tả dưới đây được cho dùng ngẫu nhiên

hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa theo tỷ lệ 1:1. Sự ngẫu nhiên được phân theo

- Vùng địa lý (Hoa Kỳ [US] và Liên minh Châu Âu [EU] và các nước còn lại [ROW]).
- Bệnh suy tim sung huyết (CHF) loại 0 hoặc I và II hoặc III theo Hiệp hội tim New York.
- Hgb đầu vào nghiên cứu ($<10,0$ và $\geq 10,0$ g/dL).
- Sau khi ngẫu nhiên hóa, nghiên cứu được chia thành 3 giai đoạn:
- Giai đoạn điều chỉnh và duy trì (tuần 24-52): chuyển đổi điều trị nghiên cứu để duy trì Hgb (tuần 0-23), đánh giá hiệu quả lần thứ nhất (tuần 24-36), và đánh giá hiệu quả lần thứ hai (tuần 40-52).
- Giai đoạn điều trị lâu dài (tuần 53-kết thúc điều trị) được tiếp tục điều trị nghiên cứu để đánh giá độ an toàn lâu dài.
- Giai đoạn theo dõi (kết thúc điều trị + 4 tuần): khám bệnh sau điều trị (khám trực tiếp hoặc qua điện thoại) để đánh giá độ an toàn.

Thời gian ước tính để tuyển tất cả khoảng 2100 đối tượng ngẫu nhiên là 20 tháng, và thời gian tiếp theo được dự tính là 1,8 năm. Tất cả đối tượng ở lại nghiên cứu cho đến khi khoảng 631 biến cố bất lợi chính lên tim mạch (MACE) xảy ra qua 2 nghiên cứu NDD-CKD tác biệt, tại thời điểm đối tượng được ghi trong lần khám bệnh cuối cùng và nghiên cứu được kết thúc. Các trang web được thông báo ngày kết thúc nghiên cứu toàn cầu khoảng 3 tháng trước khi kết thúc nghiên cứu (dựa trên lượng tích lũy MACE qua 2 nghiên cứu) và sau đó thông báo cho đối tượng tích cực ngày kết thúc nghiên cứu toàn cầu.

Lựa chọn và loại trừ đối tượng

Các đối tượng được chọn cho nghiên cứu dựa trên các tiêu chí lựa chọn và loại trừ sau đây.

Tiêu chí thu nhận Đối tượng được chọn phải đáp ứng tất cả các tiêu chí thu nhận sau đây:

1. Từ 18 tuổi trở lên;
2. Chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính có tốc độ lọc cầu thận ước tính ($eGFR$) ≤ 60 mL/phút/1,73 m² tại lần khám sàng lọc, sử dụng phương trình creatinin dịch tễ

học bệnh thận mạn tính (CKD-EPI) 2009 lúc sàng lọc và không dự định bắt đầu thẩm tách trong 6 tháng từ lúc sàng lọc.

3. Đang duy trì liệu pháp ESA, với liều cuối cùng được tiếp nhận trong 8 tuần trước khi sàng lọc;
4. Hgb sàng lọc trung bình nằm trong khoảng từ 8,0 đến 11,0 g/dL (gồm cả) ở Hoa Kỳ và nằm trong khoảng từ 9,0 đến 12,0 g/dL (gồm cả) ở ngoài Hoa Kỳ, như được xác định bằng giá trị trung bình của 2 giá trị Hgb được đo bởi phòng thí nghiệm trung tâm trong quá trình sàng lọc;
5. Feritin huyết thanh ≥ 100 ng/mL với độ bão hòa transferin (TSAT) $\geq 20\%$ trong quá trình sàng lọc;
6. Giá trị folat và vitamin B₁₂ $\geq$ giới hạn dưới của lượng bình thường trong quá trình sàng lọc;
7. Đối tượng hiểu các quy trình và yêu cầu của nghiên cứu và cung cấp văn bản đồng ý sau khi được giải thích và cho phép công bố thông tin sức khỏe được bảo vệ.

Tiêu chí loại trừ Đối tượng có bất kỳ tiêu chí nào sau đây đều không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu:

1. Bệnh thiếu máu do nguyên nhân ngoài CKD hoặc đối tượng bị chảy máu chủ động hoặc mới mất máu;
2. Đối tượng mắc bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hội chứng rối loạn sinh tủy, chứng xơ hóa tủy xương, tan máu ác tính, u tủy, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh tan máu bẩm sinh hoặc chứng bất sản hồng cầu đơn thuần;
3. Truyền tế bào hồng cầu (RBC) trong 4 tuần trước hoặc trong quá trình sàng lọc.
4. Aspartat aminotransferaza (AST)/glutamic oxaloacetic transaminaza huyết thanh (SGOT), alanin aminotransferaza (ALT)/glutamic pyruvic transaminaza huyết thanh (SGPT) hoặc bilirubin tổng số $>2,0$ lần giới hạn trên của giá trị bình thường (upper limit of normal - ULN) lúc sàng lọc. Đối tượng có tiền sử bị hội chứng Gilbert không bị loại trừ;
5. Tăng huyết áp không kiểm soát (huyết áp tâm trương được xác định >110 mmHg hoặc huyết áp tâm thu >180 mmHg) lúc sàng lọc;
6. Suy tim nghiêm trọng lúc sàng lọc (loại IV theo Hiệp hội tim NewYork);

7. Hội chứng động mạch vành cấp tính (nhập viện điều trị do đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim), tái tạo động mạch vành khẩn cấp, nhập viện do CHF hoặc đột quỵ trong 12 tuần trước khi sàng lọc;
8. Tiền sử bị bệnh ác tính hoạt động trong 2 năm trước khi sàng lọc, ngoại trừ bệnh ung thư biểu mô da tế bào đáy được chỉ định cắt, bệnh ung thư biểu mô da tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô cổ tại chỗ hoặc polyp đại tràng lành tính được chỉ định cắt;
9. Tiền sử bị chứng nghẽn mạch sâu (DVT) hoặc chứng tắc mạch phổi (PE) cần điều trị tích cực trong 8 tháng trước khi sàng lọc;
10. Tiền sử bị chứng tích tụ sắt hoặc thừa sắt;
11. Tiền sử ghép cơ quan trước đó hoặc có dự định ghép cơ quan (ngoại trừ đối tượng đang trong danh sách chờ ghép thận), hoặc cấy tế bào gốc hoặc ghép tủy xương (ngoại trừ ghép màng sừng);
12. Sử dụng được phẩm điều tra hoặc tham gia nghiên cứu điều tra trong 30 ngày hoặc 5 lần thời gian bán hủy của dược phẩm điều tra (tùy xem cái nào dài hơn), trước khi khám sàng lọc;
13. Đã tham gia vào nghiên cứu này trước đó, tiếp nhận hợp chất 1 ở nghiên cứu khác, hoặc tham gia nghiên cứu với một nhân tố cảm ứng sự giảm oxy-huyết chất ức chế prolyl-hydroxylaza (HIF-PHI) khác trước đó;
14. Nữ đang mang thai hoặc cho con bú. Nữ có khả năng sinh con nhưng không thể hoặc không đồng ý sử dụng biện pháp tránh thai có thể chấp nhận.
15. Đối tượng nam không bị thất ồng dẫn tinh không thể hoặc không đồng ý sử dụng biện pháp tránh thai có thể chấp nhận được;
16. Lý do bất kỳ khác mà theo ý kiến của người điều tra là sẽ làm đối tượng không phù hợp tham gia nghiên cứu này.

Điểm tới hạn hiệu quả

Điểm tới hạn hiệu quả đối với nghiên cứu này được xác định như sau:

Điểm tới hạn hiệu quả chính

- Sự chênh lệch trung bình của Hgb giữa giá trị đường cơ sở (giá trị trung bình của Hgb trước điều trị) và giai đoạn đánh giá chính (giá trị Hgb trung bình từ tuần 24-36).

Điểm tới hạn hiệu quả phụ quan trọng

- Sự chênh lệch trung bình của Hgb giữa giá trị đường cơ sở (giá trị trung bình của Hgb trước điều trị) và giai đoạn đánh giá chính (giá trị Hgb trung bình từ tuần 24-36);
- Tỷ lệ các đối tượng có Hgb trung bình nằm trong khoảng từ 10,0 đến 12,0 g/dL (bao gồm) trong giai đoạn đánh giá lần thứ nhất (tuần 24-36);
- Liều hàng tuần trung bình của sắt nguyên tố tiêm tĩnh mạch (IV) được dùng từ đường cơ sở đến tuần 52;
- Tỷ lệ các đối tượng tiếp nhận truyền RBC từ đường cơ sở đến tuần 52.

Điểm tới hạn hiệu quả phụ khác

- Tiến trình CKD dựa trên sự thay đổi GFR;
- Tỷ lệ các giá trị Hgb nằm trong khoảng giá trị đích trong suốt giai đoạn duy trì (tuần 24-52);
- Giá trị Hgb được xác định $<10,0$ hoặc $>12,0$ g/dL;
- Khôi phục ESA;
- Điều chỉnh liều;
- Duy trì lượng sắt vừa đủ (được định nghĩa là ferritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$);
- Tiếp nhận liệu pháp sắt IV.

Điểm tới hạn độ an toàn

Điểm tới hạn độ an toàn đối với nghiên cứu này được xác định như sau:

- MACE, được xác định dựa trên tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không chết hoặc đột quỵ không chết;
- Các yếu tố riêng lẻ của MACE;
 - tử vong do tất cả các nguyên nhân;
 - nhồi máu cơ tim không chết;
 - đột quỵ không chết;
- biến cố nghẽn mạch: nghẽn động mạch, DVT, PE hoặc nghẽn mạch xâm nhập mạch;
- Hgb $>12,0$ g/dL, $>13,0$ g/dL hoặc $>14,0$ g/dL;

- Hgb tăng >1,0 g/dL trong khoảng thời gian 2 tuần bất kỳ hoặc >2,0 g/dL trong khoảng thời gian 4 tuần bất kỳ;
- Biến cố bất lợi (AE) và biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE);
- Dấu hiệu sống và giá trị thực nghiệm lâm sàng.

Điều trị cho các đối tượng

Các đối tượng được cho dùng ngẫu nhiên 1:1

Liều bắt đầu hợp chất 1: 2 viên nén một lần mỗi ngày (300 mg/ngày); hoặc

Liều ban đầu darbepoetin alfa (SC) như sau:

- Đối với các đối tượng đã dùng darbepoetin, phác đồ liều ban đầu ở nghiên cứu nên được dựa trên phác đồ liều trước đó.
- Đối với các đối tượng dùng ESA khác, liều ban đầu của darbepoetin nên được dựa trên nhãn sản phẩm địa phương được chấp nhận.

Nên khuyến cáo tất cả các đối tượng không nên dùng liều ESA bổ sung sau lần khám sàng lọc 2 (SV2) và trước khi khám ngẫu nhiên.

Hướng dẫn điều chỉnh liều - Tất cả nhóm điều trị

Việc dùng liều được bắt đầu tại lần khám đường cơ sở, và liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) được dùng tại khu vực điều tra sau khi hoàn thành các quy trình đường cơ sở khác. Đối với tất cả các đối tượng, nên khuyến nghị không dùng liều ESA bổ sung sau SV2 và trước khi khám ngẫu nhiên. Huyết sắc tố được theo dõi bằng thiết bị HemoCue® tại chỗ trong suốt nghiên cứu để xác định xem có nên điều chỉnh hoặc chấm dứt liều của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa). Từ tuần 0 đến 12, Hgb được đo bằng HemoCue® 2 tuần một lần để theo dõi việc điều chỉnh liều. Từ tuần 12 đến 52, Hgb được theo dõi qua HemoCue® 4 tuần một lần. Từ tuần 53 đến khi kết thúc nghiên cứu, Hgb được tiếp tục theo dõi bằng HemoCue® để xác định có nên điều chỉnh hoặc chấm dứt liều của dược phẩm nghiên cứu hay không. Huyết sắc tố còn có thể được đánh giá công thức máu (CBC) ở phòng thí nghiệm trung tâm để đánh giá về hiệu quả và độ an toàn; tuy nhiên, sự điều chỉnh liều nên dựa trên cơ sở giá trị Hgb HemoCue® địa phương.

Mục đích là duy trì lượng Hgb là 10-11 g/dL ở Hoa Kỳ, và 10-12 g/dL ở ngoài Hoa Kỳ trong suốt nghiên cứu.

Việc điều chỉnh liều được hướng dẫn bởi hệ thống hỏi đáp tương tác trực tuyến (IWR) dựa trên nồng độ Hgb và thuật toán điều chỉnh liều được lập trình. Thuật toán điều chỉnh liều được lập trình cho hợp chất 1 theo Hướng dẫn điều chỉnh liều (xem ở dưới). Thuật toán điều chỉnh liều được lập trình cho darbepoetin alfa dựa trên nhãn sản phẩm địa phương.

Khi điều chỉnh liều pháp, tỷ lệ Hgb tăng, giảm và thay đổi cũng như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân (tức là, bệnh tật gần đây, giảm thể tích, tăng thể tích, v.v.) được xem xét. Trong trường hợp lâm sàng giảm nhẹ, người điều tra có thể chọn liều ngoài khuyến nghị liều của hệ thống IWR để duy trì Hgb trong khoảng giá trị đích. Khi đó, các trường hợp lâm sàng này phải được chứng minh bằng tài liệu trong hồ sơ của đối tượng và thu thập trong bệnh án nghiên cứu (CRF).

Hợp chất 1 được dùng theo liều theo hướng dẫn thuật toán điều chỉnh liều sau:

Thuật toán điều chỉnh liều cho Hoa Kỳ:

- Không tăng liều nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần. Việc giảm liều có thể xảy ra nhiều lần hơn. Tránh điều chỉnh liều thường xuyên.
- Nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì liều hợp chất 1 được điều chỉnh 1 viên nén mỗi ngày (liều tối thiểu của hợp chất 1 là 150 mg/ngày [1 viên nén]; liều hàng ngày tối đa của hợp chất 1 là 600 mg/ngày [4 viên nén]).
- Nếu Hgb tăng nhanh (ví dụ, > 1 g/dL trong thời gian 2 tuần), thì giảm liều của hợp chất 1 lên 1 viên nén một ngày.
- Nếu Hgb giảm nhanh dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều của hợp chất 1 lên một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb vượt quá 11,0 g/dL, thì dừng hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc dưới 10,5 g/dL, sau đó lại tiếp tục dùng liều hợp chất 1 với ít hơn một viên nén mỗi ngày.

Thuật toán điều chỉnh liều đối với các nước ngoài Hoa Kỳ:

- Không tăng liều nhiều hơn một lần mỗi 4 tuần. Việc giảm liều có thể xảy ra nhiều lần hơn. Tránh điều chỉnh liều thường xuyên.
- Nếu việc điều chỉnh liều là cần thiết để duy trì Hgb ở lượng mong muốn, thì liều hợp chất 1 được điều chỉnh 1 viên nén mỗi ngày (liều hàng ngày tối thiểu của hợp chất 1 là 150 mg/ngày [1 viên nén]; liều hàng ngày tối đa của hợp chất

1 là 600 mg/ngày [4 viên nén]).

- Nếu Hgb tăng nhanh (ví dụ, nhiều hơn 1 g/dL trong thời gian 2 tuần), thì giảm liều của hợp chất 1 xuống một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb giảm nhanh dưới 10,0 g/dL, thì tăng liều của hợp chất 1 lên một viên nén mỗi ngày.
- Nếu Hgb vượt quá 12,0 g/dL, thì giảm liều của hợp chất 1 xuống một viên nén mỗi ngày. Nếu Hgb vượt quá 13,0 g/dL, thì dừng hợp chất 1 cho đến khi Hgb giảm xuống bằng hoặc dưới 12,5 g/dL, sau đó lại tiếp tục dùng liều hợp chất 1 với ít hơn một viên nén mỗi ngày.

Đối với các đối tượng được ngẫu nhiên dùng darbepoetin alfa, liều ban đầu được xác định như sau:

- Đối với các đối tượng đã dùng darbepoetin, phác đồ liều ban đầu ở nghiên cứu nên được dựa trên phác đồ liều trước đó.
- Đối với các đối tượng dùng ESA khác, liều ban đầu của darbepoetin nên được dựa trên nhãn sản phẩm địa phương được chấp nhận.

Sau khi chuyển đổi liều, darbepoetin alfa được dùng theo liều SC, với sự điều chỉnh liều được hướng dẫn bởi hệ thống IWR cung cấp thuật toán điều chỉnh liều dựa trên nhãn hiệu sản phẩm địa phương darbepoetin alfa được chấp nhận. Việc dùng liều darbepoetin alfa độc lập với lịch khám, và kế hoạch dùng liều có thể thay đổi theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe địa phương và hướng dẫn dùng liều darbepoetin cụ thể từng nước.

Hướng dẫn dùng liều

Hợp chất 1

Tất cả đối tượng bắt đầu với 2 viên nén mỗi ngày (300 mg/ngày). Lượng liều của hợp chất 1 bao gồm 150, 300, 450 và 600 mg (mỗi viên nén là 150 mg). Mỗi đối tượng dùng liều được phẩm nghiên cứu của họ theo khu vực điều tra ở lần khám đường cơ sở. Sau đó, được phẩm nghiên cứu được dùng một lần mỗi ngày theo tiêu chuẩn bệnh nhân ngoại trú. Đối tượng có thể dùng hợp chất 1 cùng hoặc không cùng thức ăn. Liều nên được dùng ước chừng vào cùng một thời điểm mỗi ngày, tốt hơn là từ 7 giờ sáng đến 2 giờ chiều. Đối tượng nên được chỉ định dùng được phẩm bổ sung sắt đường miệng bất kỳ ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều hợp chất 1.

Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa được dùng, lưu trữ và phân phối theo nhãn sản phẩm địa phương được chấp nhận.

Dược phẩm bổ sung sắt

Người điều tra nên kê đơn dược phẩm bổ sung sắt theo nhu cầu trong nghiên cứu để duy trì feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$. Nhìn chung, chỉ nên dùng sắt dùng theo đường miệng cho liệu pháp. Việc sử dụng sắt dùng theo đường tiêm tĩnh mạch bị hạn chế và chỉ nên được dùng cho các đối tượng không dung nạp sắt dùng theo đường miệng và thiếu hụt sắt đã được chứng thực (ví dụ, feritin < 100 ng/mL và/hoặc TSAT $< 20\%$). Khi đối tượng không bị thiếu hụt sắt nữa, thì cần ngưng dùng sắt IV (feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$). Chú ý: Bởi vì sắt dùng đường miệng có khả năng làm giảm độ sinh khả dụng của hợp chất 1, cho nên dược phẩm nghiên cứu không nên được dùng đồng thời với dược phẩm bổ sung sắt theo đường miệng (bao gồm sắt chứa nhiều vitamin). Đối tượng nên được hướng dẫn dùng dược phẩm bổ sung sắt theo đường miệng ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều hợp chất 1.

Hướng dẫn liệu pháp khôi phục

Để đảm bảo độ an toàn cho các đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn hóa việc sử dụng liệu pháp khôi phục, sáng chế đề xuất hướng dẫn liệu pháp khôi phục sau đây:

1. Khôi phục ESA; Bắt đầu ở tuần 6, các đối tượng ở tất cả các mục đích điều trị được cho phép (mặc dù sẽ không được yêu cầu) có Hgb được khôi phục với liệu pháp ESA, theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe địa phương. Nếu có thể, đối tượng thuộc nhóm hợp chất 1 nên được dùng liều hợp chất 1 tối đa trong 2 tuần trước khi khôi phục ESA. Đối tượng thuộc nhóm darbepoetin alfa có thể khôi phục với ESA khác theo tiêu chuẩn chăm sóc sức khỏe. Để đủ điều kiện cho khôi phục ESA, đối tượng phải đáp ứng tất cả các yêu cầu sau:

- Đối tượng mắc bệnh thiếu máu hoặc có triệu chứng của bệnh thiếu máu (ví dụ, mệt mỏi, ốm yếu, thở ngắn, đau ngực, rối loạn hoặc chóng mặt) mà bệnh hoặc triệu chứng này trở nên xấu đi đáng kể về mặt lâm sàng so với đường cơ sở;
- Hgb của đối tượng $< 9,0$ g/dL; và
- Mục tiêu là giảm nguy cơ miễn dịch đồng loại và/hoặc nguy cơ liên quan đến

truyền RBC khác.

Liệu pháp khôi phục ESA nên được dùng theo hướng dẫn của các cơ quan địa phương và theo hướng dẫn sử dụng hoặc SmPC. Các đối tượng phải ngưng dùng được phẩm nghiên cứu trong khi tiếp nhận liệu pháp khôi phục ESA. Việc theo dõi huyết sắc tố sẽ được thực hiện theo điểm tới hạn trong mục “Liều và phác đồ” của quy trình thử nghiệm. Điều trị khôi phục ESA nên được dừng khi Hgb ≥ 9 g/dL. Việc điều trị với được phẩm nghiên cứu nên được tiếp tục lại sau khoảng thời gian sau đây:

- 2 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục epoetin;
- 7 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục darbepoetin alfa;
- 14 ngày sau liều cuối cùng của liệu pháp khôi phục methoxy polyetylen glycol-epoetin beta.

Sau khi khôi phục ESA, nên bắt đầu dùng lại được phẩm nghiên cứu ở liều giống với liều trước đó và liều được điều chỉnh theo hướng dẫn điều chỉnh liều (mục “Liều và phác đồ”).

2. Truyền RBC: Các nhà điều tra nên sử dụng hướng dẫn truyền máu của cơ quan địa phương khi xác định xem có truyền máu cho đối tượng nghiên cứu không. Nhìn chung, trong trường hợp mất máu cấp cứu hoặc nghiêm trọng, việc truyền RBC nên được dùng theo chỉ dẫn lâm sàng. Trong trường hợp ít nghiêm trọng hơn, nhưng có thể làm bệnh thiếu máu trở nên xấu đi hoặc giảm các triệu chứng nghiêm trọng của bệnh thiếu máu, việc truyền RBC được cho phép theo ý kiến của người điều tra đưa ra sự cần thiết y tế. Được phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) có thể được tiếp tục trong suốt giai đoạn truyền máu.

6.3. Quy trình nghiên cứu, lịch trình và phân tích dữ liệu cho ví dụ 1 và 2

6.3.1. Xem xét thống kê

Phân tích điểm tới hạn hiệu quả chính

Điểm tới hạn hiệu quả chính được xác định là sự thay đổi Hgb trung bình giữa Hgb đường cơ sở (Hgb trước điều trị trung bình) và Hgb trung bình từ tuần 24-36 (gồm cả). Phân tích ban đầu sử dụng phân tích phương sai (ANOVA), được phân tầng thành các tầng ngẫu nhiên với các tầng được phân theo kích thước tầng. Khoảng tin cậy 95%, 2 phía được tính toán để xác định sự khác nhau giữa nhóm hợp chất 1 và

nhóm đối chứng. Tính không kém hơn của hợp chất 1 được thành lập nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy này $\geq 0,5$ g/dL.

Phân tích MABC

Điểm tới hạn MACE (kết quả được điều chỉnh) được phân tích ở dạng thời gian từ liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu đến MACE thứ nhất. Đối tượng chưa từng được điều chỉnh MACE theo sáng chế được kiểm duyệt vào lần đánh giá cuối cùng của họ.

Các biến cố bất lợi chính lên tim mạch được phân tích sử dụng mô hình Cox với mô hình bao gồm nhóm điều trị. Các tầng ngẫu nhiên được sử dụng trong phân tích này. Phân tích MABC ban đầu diễn ra tại thời điểm tổng kết nghiên cứu và dựa trên tất cả các đối tượng trong quần thể an toàn. Tỷ lệ rủi ro (Hợp chất 1/đối chứng) được ước tính, cùng với khoảng tin cậy 95% của nó. Khoảng này được dùng để mô tả vì nghiên cứu riêng biệt này không được thiết kế để đưa ra ước tính độc lập của tỷ lệ rủi ro cho MACE. Thời điểm MACE lần thứ nhất cũng được thể hiện dưới dạng biểu đồ sử dụng đường cong Kaplan Meier.

Phân tích ban đầu cho MACE được thực hiện sử dụng quần thể an toàn. Các phân tích này được lặp lại và được kiểm duyệt trong 4 tuần sau khi ngừng dược phẩm nghiên cứu sớm. Trung tâm phân tích thống kê độc lập thực hiện hỗ trợ Hội đồng giám sát dữ liệu độc lập (IDMC).

6.3.2. Quy trình nghiên cứu và đánh giá

Đánh giá lâm sàng

Các đánh giá lâm sàng sau đây được thực hiện trong suốt quá trình nghiên cứu:

Tiền sử bệnh, thông tin nhân khẩu học và kiểm tra vật lý (bao gồm chiều cao) được thu thập ở SV2. Sau SV2, một từ viết tắt, việc kiểm tra vật lý định hướng triệu chứng nên được thực hiện theo ý kiến người điều tra như là chỉ dẫn lâm sàng. Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp được thu thập tại SV1, SV2, lần khám đường cơ sở, trong các lần khám nghiên cứu, và EOT, và nên được đo trước khi lấy máu, nếu có thể. Cân nặng của các đối tượng được thu thập tại SV2, ở tuần 12, 24, 36 và 52, hàng năm sau đó, và tại lần khám EOT. Đối với các đối tượng dùng darbepoetin alfa, các đối tượng này được cân trọng lượng để dùng liều theo tiêu chuẩn chăm sóc sức

khỏe địa phương. 12 đạo trình điện tim (ECG): được thực hiện ở đường cơ sở và được người điều tra xem lại để xác định sự có mặt của nhịp là dấu hiệu bệnh lý. Tại mỗi lần khám nghiên cứu sau khi ngẫu nhiên hóa, cần phải hỏi đối tượng một cách chính xác về sự xuất hiện của bất kỳ biến cố điểm tới hạn MACE tiềm tàng nào từ lần khám nghiên cứu cuối cùng. Từ khi bắt đầu liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) và đến khi kết thúc nghiên cứu toàn cầu (lần khám theo dõi), người điều tra và nhân viên thuộc nghiên cứu xem lại các phát hiện đánh giá lâm sàng và trong phòng thí nghiệm của mỗi đối tượng và đặt câu hỏi trực tiếp cho đối tượng về các biến cố bất lợi. Tất cả các dược phẩm (cả theo đơn và không theo đơn, và bao gồm vitamin, dược thảo, dược phẩm dùng tại chỗ, hít vào và trong mũi) được dùng trong 30 ngày trước khi bắt đầu dùng dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) và qua lần khám EOT nên được ghi lại.

Đánh giá trong phòng thí nghiệm

Các đánh giá trong phòng thí nghiệm sau đây được thực hiện trong suốt quá trình nghiên cứu:

Phép thử thai huyết thanh được thực hiện tại SV2 đối với nữ có khả năng mang thai và phải được thực hiện và phải là âm tính trước khi đối tượng dùng liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu. CBC có sự chênh lệch được thực hiện tại lần khám đường cơ sở và hai lần hàng năm ở tuần 28, 52, 76, 104, 128, 156, 180, 208. Ở tất cả lần khám được ghi lại khác, bao gồm SV1 và SC2, CBC không có sự chênh lệch được tiến hành. CBC có sự chênh lệch bao gồm: Hgb, tỷ lệ thể tích hồng cầu, RBC, thể tích tế bào hồng cầu trung bình (MCV), lượng huyết sắc tố hồng cầu trung bình (MCH), nồng độ huyết sắc tố tế bào hồng cầu (MCHC), dải phân bố kích thước tế bào hồng cầu (RDW), số lượng bạch cầu (WBC) (bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono, bạch cầu ưa axit, bạch cầu ưa bazơ) và tiểu cầu có sự chênh lệch. Huyết sắc tố được đánh giá bởi CBC phòng thí nghiệm trung tâm được sử dụng để đánh giá hiệu quả và độ an toàn, tuy nhiên không nên sử dụng cho việc điều chỉnh liều. Ngoài ra, lượng Hgb được đánh giá bởi HemoCue® nên được sử dụng cho việc điều chỉnh liều.

Đối với mục đích thích hợp cho nghiên cứu ở ví dụ 1, nếu Hgb ở SV1 là 10,0-10,5 g/dL, thì nên thực hiện 1 CBC kiểm tra lại trước SV2. Nếu Hgb kiểm tra lại >10,0 g/dL, thì đối tượng không nên tiếp tục với SV2. Nếu Hgb ở SV1 >10,5 g/dL, thì đối

tượng không nên tiếp tục bất kỳ sàng lọc khác tại thời điểm này.

Đối với mục đích thích hợp cho nghiên cứu ở ví dụ 2, nếu Hgb ở SV1 là 11,1-11,5 g/dL ở Hoa Kỳ hoặc 12,1-12,5 g/dL ngoài Hoa Kỳ, thì nên thực hiện 1 CBC kiểm tra lại trước SV2. Nếu Hgb kiểm tra lại >11,0 g/dL ở Hoa Kỳ hoặc >12,0 g/dL ngoài Hoa Kỳ, thì đối tượng không nên tiếp tục ở SV2. Nếu Hgb ở SV1 > 11,5 g/dL ở Hoa Kỳ hoặc >12,5 g/dL ở ngoài Hoa Kỳ, thì đối tượng không nên tiếp tục bất kỳ sàng lọc nào khác tại thời điểm này.

Khi sử dụng HemoCue®, Hgb được theo dõi thông qua nghiên cứu để xác định xem có cần điều chỉnh hoặc phân phối liều của dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) như được mô tả trong hướng dẫn điều chỉnh liều và dùng liều. Xét nghiệm đếm tế bào hồng cầu lưới tự động (cả ở số lượng tuyệt đối và phần trăm) được thực hiện ở đường cơ sở và ở tuần 4, 12, 28 và 52. Các mẫu máu được lấy ở đường cơ sở để xác định thời gian prothrombin (prothrombin time - PT), thời gian thromboplastin từng phần (partial thromboplastin time - PTT) và tỷ lệ tiêu chuẩn quốc tế (international normalized ratio - INR). Mẫu máu được lấy ở SV2 để đánh giá xác định lượng folat và vitamin B12. Mẫu nước tiểu tại chỗ ngẫu nhiên nên được thu thập tại khu vực điều tra trong lần khám đường cơ sở để xác định tỷ lệ albumin so với creatinin nước tiểu (urine albumin to creatinine ratio - uACR). Mẫu máu đối với protein phản ứng C được thu thập tại lần khám đường cơ sở.

Hóa học huyết thanh: Các mẫu máu được đánh giá hóa học huyết thanh được thu thập tại SV2 [chỉ ví dụ 2], đường cơ sở và hai lần hàng năm tại tuần 28, 52, 76, 104, 128, 156, 180, 208. Tại tất cả lần khám được ghi lại khác: Xét nghiệm creatinin và eGFR huyết thanh được thực hiện. Hóa học huyết thanh bao gồm các xét nghiệm sau: natri, kali, bicarbonat, clorua, canxi, magie, phospho, glucozo, creatinin, ure nitơ máu (BUN), creatin phosphokinaza (CPK), axit uric, albumin và protein tổng số. Lưu ý: Nếu theo dõi thấy eGFR giảm $\geq 50\%$ so với giá trị đường cơ sở, thì phòng thí nghiệm trung tâm nên tiến hành đo lại trong 30 đến 60 ngày.

Mẫu máu để đánh giá chức năng gan được thu thập tại SV2, đường cơ sở, mỗi 4 tuần từ tuần 28, mỗi 8 tuần từ tuần 28 đến tuần 52, và hai lần hàng năm từ tuần 53 đến khi kết thúc nghiên cứu. Các mẫu máu cũng được thu thập tại lần khám EOT. Các xét nghiệm chức năng gan bao gồm: bilirubin tổng số, alkaline phosphatase, ALT/SGPT, AST/SGOT và lactate dehydrogenase (LDH).

Các mẫu máu để đánh giá chức năng gan được thu thập tại SV1, đường cơ sở, mỗi 4 tuần từ tuần 12, mỗi 8 tuần từ tuần 12 đến tuần 52, và mỗi 12 tuần từ tuần 53 đến khi kết thúc nghiên cứu. Các mẫu máu cũng được thu thập tại lần khám EOT. Các đánh giá bao gồm các chỉ số sau: feritin, sắt, TIBC và TSAT.

Các mẫu máu được thu thập tại các lần khám đường cơ sở, tuần 28 và tuần 52 để đánh giá lượng cholesterol và xét nghiệm đối với các loại lipit sau: cholesterol tổng số, lipoprotein mật độ thấp (low-density lipoprotein - LDL), lipoprotein mật độ cao (high-density lipoprotein - HDL) và triglycerit. Các mẫu để phân tích chỉ thị sinh học (hepaxidin, yếu tố tăng trưởng nội mô (VEGF) được lấy tại lần khám đường cơ sở, tuần 12, tuần 28 và EOT. Các mẫu máu cho phân tích EPO được thu thập tại đường cơ sở và tuần 4, 12, 28 và 52.

Các mẫu huyết tương cho việc đánh giá PK được thu thập để phân tích đối với hợp chất ban đầu (Hợp chất 1) và chất chuyển hóa của nó. Thời điểm thu thập để PK bao gồm tuần 4, 12, 28 và 52.

Các mẫu máu và nước tiểu bổ sung được thu thập ở đường cơ sở và tuần 28, có thể được sử dụng để xác định chỉ thị sinh học (ví dụ, các yếu tố liên quan đến sự hoạt hóa của con đường HIF). Các đối tượng cũng được yêu cầu cung cấp văn bản đồng ý có lựa chọn để thu thập và lưu giữ mẫu máu cho các phân tích gen trong tương lai (ví dụ, ADN, mRNA).

Chỉ đối với ví dụ 2: Xét nghiệm kích thích ACTH (cosyntropin) được thực hiện ở đường cơ sở và tuần 12 và 52 (hoặc ở lần khám EOT nếu đối tượng dừng hẳn được phẩm nghiên cứu trước lần khám nghiên cứu tuần 52) ở nhóm 200 đối tượng ở Liên minh Châu Âu. Trong xét nghiệm kích thích, cortisol huyết thanh được đo trước khi dùng cosyntropin và được đo lại sau 30 và 60 phút sau khi dùng cosyntropin. Cosyntropin được tiêm vào tĩnh mạch 0,25 mg (đầy lọ). Phụ thuộc vào các kết quả của xét nghiệm, có thể yêu cầu xác định cortisol và ACTH vào sáng sớm để xác định ý nghĩa lâm sàng của các kết quả ở từng đối tượng.

6.3.3. Lịch hoạt động

Tất cả các hoạt động nên được thực hiện theo lịch quy trình này và tất cả các đánh giá nên được hoàn thành ở mỗi lần khám nghiên cứu.

Khám sàng lọc sơ bộ

Để giảm tối đa sai sót sàng lọc, có thể có lần khám sàng lọc sơ bộ tùy chọn để lựa chọn đối tượng có Hgb HemoCue® trước khi tiến hành sàng lọc đầy đủ. Đối với nghiên cứu ở ví dụ 1, nếu Hgb HemoCue® sàng lọc sơ bộ $<10,0$ g/dL, thì khu vực điều tra có thể tiến hành SV1, tốt hơn là thực hiện vào cùng ngày sàng lọc sơ bộ. Đối với nghiên cứu ở ví dụ 2, nếu Hgb HemoCue® sàng lọc sơ bộ nằm trong khoảng từ 8,0 đến 11,0 g/dL (gồm cả) ở Hoa Kỳ hoặc từ 9,0 đến 12,0 g/dL (gồm cả) ở ngoài Hoa Kỳ, thì khu vực điều tra có thể tiến hành SV1, tốt hơn là thực hiện vào cùng ngày sàng lọc sơ bộ.

Khám sàng lọc

Giai đoạn sàng lọc kéo dài tối đa là 28 ngày. Hai lần khám sàng lọc (SV1 và SV2) phải được tiến hành trong 28 ngày trước khi dùng liều (lần khám đường cơ sở hoặc ngày 1). Khoảng cách giữa 2 lần khám sàng lọc tối thiểu phải là 4 ngày và khoảng cách giữa lần khám SV2 và lần khám đường cơ sở tối thiểu là 4 ngày.

Khám sàng lọc 1 (SV1):

Tại SV1, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Văn bản đồng ý sau khi được giải thích. Đối với nghiên cứu ở ví dụ 2: Còn bao gồm văn bản đồng ý có lựa chọn đối với nghiên cứu phụ về chức năng tuyến thượng thận ở quần thể nhỏ gồm 200 đối tượng ở Liên minh Châu Âu.
- Xem xét các tiêu chí thích hợp;
- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu);
- Quy trình phòng thí nghiệm: CBC (không chênh lệch); chỉ số sắt.

Đối với nghiên cứu ở ví dụ 1, nếu Hgb ở SV1 là 10,0-10,5 g/dL, thì nên thực hiện 1 CBC kiểm tra lại trước SV2. Nếu Hgb kiểm tra lại $>10,0$ g/dL, thì đối tượng không nên tiếp tục ở SV2. Nếu Hgb ở SV1 $>10,5$ g/dL, thì đối tượng không nên tiếp tục bất kỳ sàng lọc khác tại thời điểm này.

Đối với nghiên cứu ở ví dụ 2, nếu Hgb ở SV1 là 11,1-11,5 g/dL ở Hoa Kỳ hoặc 12,1-12,5 g/dL ngoài Hoa Kỳ, thì nên thực hiện 1 CBC kiểm tra lại trước SV2. Nếu Hgb kiểm tra lại $>11,0$ g/dL ở Hoa Kỳ hoặc $>12,0$ g/dL ngoài Hoa Kỳ, thì đối tượng không nên tiếp tục ở SV2. Nếu Hgb ở SV1 $>11,5$ g/dL ở Hoa Kỳ hoặc $>12,5$ g/dL ở

ngoài Hoa Kỳ, thì đối tượng không nên tiếp tục bất kỳ sàng lọc nào khác tại thời điểm này.

Khám sàng lọc 2 (SV2):

Tại SV2, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Xem xét các tiêu chí thích hợp;
- Kiểm tra sức khỏe;
- Điều tra nhân khẩu học và tiền sử bệnh;
- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu); cũng như chiều cao và cân nặng;
- Quy trình phòng thí nghiệm: Lượng folat và vitamin B12; CBC (không chênh lệch), hóa học huyết thanh bao gồm creatinin và eGFR huyết thanh; xét nghiệm chức năng gan; thử thai huyết thanh đối với nữ có khả năng mang thai (đối tượng phù hợp sẽ được khuyến sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp);
- Trước và trong khi dùng được phẩm.

Đối với nghiên cứu ở ví dụ 1, giá trị trung bình của 2 giá trị Hgb từ phòng thí nghiệm trung tâm phải $<10,0$ g/dL mới đủ điều kiện để tham gia nghiên cứu. Nếu sau SV1 và/hoặc SV2 +/- một xét nghiệm kiểm tra lại Hgb, Hgb của đối tượng không đáp ứng tiêu chuẩn, thì đối tượng nên được coi là không đáp ứng tiêu chuẩn sàng lọc.

Đối với nghiên cứu ở ví dụ 2, giá trị trung bình của 2 giá trị Hgb từ phòng thí nghiệm trung tâm phải nằm trong khoảng từ 8,0 đến 11,0 g/dL (gồm cả) ở Hoa Kỳ hoặc từ 9,0 đến 12,0 g/dL (gồm cả) ngoài Hoa Kỳ mới đủ điều kiện để tiến hành thử nghiệm. Nếu sau SV1 và/hoặc SV2 +/- một xét nghiệm kiểm tra lại Hgb, Hgb của đối tượng không đáp ứng tiêu chuẩn, thì đối tượng nên được coi là không đáp ứng tiêu chuẩn sàng lọc.

Kiểm tra lại đối tượng

Đối tượng ban đầu không đáp ứng tiêu chuẩn cho nghiên cứu dựa trên các kết quả xét nghiệm phòng thí nghiệm có thể được kiểm tra lại một lần trong giai đoạn sàng lọc 28 ngày theo ý kiến của người điều tra.

Sàng lọc lại đối tượng:

Đối tượng không đáp ứng tiêu chuẩn đối với Hgb hoặc eGFR trong giai đoạn sàng lọc có thể được xem xét sàng lọc lại theo ý kiến của người điều tra trong trường hợp tình trạng của đối tượng đã được cải thiện và lúc này đối tượng có thể đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu. Ngoài ra, đối tượng không đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu do giá trị TSAT, ferritin, folat hoặc B12 thấp có thể được xem xét sàng lọc lại sau khi tiếp nhận liệu pháp thay thế. Số lần sàng lọc được giới hạn là 3 lần (sàng lọc và 2 lần sàng lọc lại bổ sung).

Khám đường cơ sở (ngày 1):

Việc khám đường cơ sở phải được thực hiện trong 28 ngày từ 2 lần khám sàng lọc (SV1 và SV2) và phải cách lần khám sàng lọc cuối cùng (SV2) là 4 ngày.

Tại lần khám đường cơ sở, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Ngẫu nhiên hóa;
- 12 đạo trình điện tim (trước khi đánh giá dấu hiệu sống và lấy máu);
- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu);
- Quy trình phòng thí nghiệm: Mẫu nước tiểu tại chỗ ngẫu nhiên cho uACR; xét nghiệm đông máu; protein phản ứng C; CBC (bao gồm chênh lệch); số lượng hồng cầu lưới; hóa học huyết thanh và eGFR; xét nghiệm chức năng gan; chỉ số sắt; tình trạng lipid; EPO; chỉ thị sinh học (hepaxidin, VEGF); mẫu thăm dò; Chỉ đối với nghiên cứu ở ví dụ 2: Xét nghiệm kích thích ACTH (cosyntropin) (đối với quần thể nhỏ của các đối tượng ở Liên minh Châu Âu)
- Xem xét tiền sử bệnh đối với các tình trạng mới từ lần khám sàng lọc;
- Được phẩm sử dụng từ lần khám sàng lọc;
- Đánh giá được phẩm nghiên cứu và quy trình;
- Đối tượng sẽ dùng liều thứ nhất của được phẩm nghiên cứu ở khu vực điều tra trong lần khám đường cơ sở;
- Đo Hgb bằng HemoCue® để xác định liều ban đầu;
- Phân phối hợp chất 1;
- Phân phối darbepoetin alfa (theo nhãn sản phẩm địa phương);
- Dùng được phẩm bổ sung sắt theo đường miệng nếu cần duy trì ferritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$ (theo nhãn sản phẩm địa phương; xem mục 8.4.6, được

phẩm bổ sung sắt);

- Đánh giá AE nếu cần (sau khi tiếp nhận liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu).

Khám giai đoạn điều trị năm 1 (từ ngày 2 đến tuần 52):

Trong lần khám giai đoạn điều trị năm 1 ở tuần 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 và 52, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu);
- Cân nặng (tuần 12, 24, 36 và 52);
- Quy trình phòng thí nghiệm: CBC (tuần 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 và 52; chênh lệch ở tuần 28 và 52); số lượng hồng cầu hình lưỡi liềm (tuần 4, 12, 28 và 52); hóa học huyết thanh (tuần 28 và 52); creatinin huyết thanh và eGFR (tuần 4, 8, 12, 20, 36 và 44; và ở tuần 28 và 52 như một phần của hóa học huyết thanh); xét nghiệm chức năng gan (tuần 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 44 và 52); chỉ số sắt (tuần 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 và 52); tình trạng lipid (tuần 28 và 52); EPO (tuần 4, 12, 28 và 52); chỉ thị sinh học (tuần 12 và 28); PK (tuần 4, 12, 28 và 52; chỉ lấy mẫu ở đối tượng được ngẫu nhiên dùng hợp chất 1); mẫu thăm dò (tuần 28); Chỉ đối với nghiên cứu ở ví dụ 2: Xét nghiệm kích thích ACTH (cosyntropin) (tuần 12 và 52 đối với quần thể nhỏ của các đối tượng ở Liên minh Châu Âu);
- Ghi lại ngày và thời gian đối tượng dùng liều gần nhất của hợp chất 1 trước mẫu PK (tuần 4, 12, 28 và 52);
- Đánh giá độ an toàn: Đánh giá AE; truyền RBC và kết quả khôi phục ESA; kết quả lấy máu điều trị; bảng câu hỏi điểm tới hạn MACE;
- Đánh giá dược phẩm và quy trình: Xem xét dược phẩm đang dùng; đo Hgb bằng HemoCue® để điều chỉnh liều; đối chiếu sử dụng thuốc - đối chiếu sử dụng dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) sẽ được thực hiện theo cẩm nang hướng dẫn dược học; phân phối hợp chất 1 nếu cần; phân phối darbepoetin alfa (theo nhãn sản phẩm địa phương); dược phẩm bổ sung sắt nếu cần duy trì feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$ (theo nhãn sản phẩm địa phương).

Khám giai đoạn điều trị năm 2 (từ tuần 53 đến 104):

Trong lần khám giai đoạn điều trị năm 2 ở tuần 64, 76, 88 và 104, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu);
- Cân nặng (tuần 104);
- Quy trình phòng thí nghiệm: CBC (tuần 64, 76, 88 và 104; sự chênh lệch ở tuần 76 và 104); hóa học huyết thanh bao gồm creatinin và eGFR huyết thanh (đối với nghiên cứu ở ví dụ 1: Tuần 64, 76 và 104. Đối với nghiên cứu ở ví dụ 2: Tuần 76 và 104); xét nghiệm chức năng gan (tuần 76 và 104); chỉ số sắt (Tuần 64, 76, 88 và 104);
- Đánh giá độ an toàn: Đánh giá AE; truyền RBC và kết quả khôi phục ESA; kết quả lấy máu điều trị; bảng câu hỏi điểm tới hạn MACE;
- Đánh giá dược phẩm và quy trình: Xem xét dược phẩm đang dùng; đo Hgb bằng HemoCue® để điều chỉnh liều; đối chiếu sử dụng thuốc: đối chiếu sử dụng dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) sẽ được thực hiện theo cẩm nang hướng dẫn dược học; phân phối hợp chất 1 nếu cần; phân phối darbepoetin alfa (theo nhãn sản phẩm địa phương); dùng dược phẩm bổ sung sắt để duy trì feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$ (theo nhãn sản phẩm địa phương).

Khám giai đoạn điều trị năm 3/4 (từ tuần 116 đến 208):

Trong lần khám giai đoạn điều trị năm 3/4 ở tuần 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 và 208, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu);
- Cân nặng (tuần 156 và 208);
- Quy trình phòng thí nghiệm: CBC (tuần 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 và 208; chênh lệch ở tuần 128, 156, 180 và 208); hóa học huyết thanh bao gồm creatinin và eGFR huyết thanh (tuần 128, 156, 180 và 208); xét nghiệm chức năng gan (tuần 128, 156, 180 và 208); chỉ số sắt (tuần 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 và 208);

- Đánh giá độ an toàn: Đánh giá AE; truyền RBC và kết quả khôi phục ESA; kết quả lấy máu điều trị; bảng câu hỏi điểm tới hạn MACE;
- Đánh giá dược phẩm và quy trình: Xem xét dược phẩm đang dùng; đo Hgb bằng HemoCue® để điều chỉnh liều; đối chiếu sử dụng thuốc - đối chiếu sử dụng dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) sẽ được thực hiện theo cẩm nang hướng dẫn dược học; phân phối hợp chất 1 nếu cần; phân phối darbepoetin alfa (theo nhãn sản phẩm địa phương); dùng dược phẩm bổ sung sắt để duy trì feritin ≥ 100 ng/mL và TSAT $\geq 20\%$ (theo nhãn sản phẩm địa phương).

Khám kết thúc điều trị

Các đánh giá khám kết thúc điều trị được thực hiện khi nghiên cứu kết thúc. Đối tượng ngưng dùng dược phẩm nghiên cứu sớm với bất kỳ lý do gì nên tham dự tất cả các lần khám nghiên cứu xác định quy trình tiếp theo và được tiếp tục theo dõi theo lịch trình hoạt động cho quá trình nghiên cứu.

Tại lần khám EOT, các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Các dấu hiệu sống bao gồm nhịp tim và huyết áp (được đo trong tư thế ngồi sau 5 phút nghỉ và trước khi lấy máu); cũng như cân nặng;
- Quy trình phòng thí nghiệm: CBC (không chênh lệch); creatinin và eGFR huyết thanh; xét nghiệm chức năng gan; chỉ số sắt; chỉ thị sinh học (hepaxidin, VEGF); chỉ đối với nghiên cứu ở ví dụ 2: Xét nghiệm kích thích ACTH (cosyntropin) (xét nghiệm sẽ chỉ được thực hiện ở lần khám EOT cho các đối tượng thuộc nghiên cứu nhỏ về chức năng tuyến thượng thận và người dùng hẳn dược phẩm nghiên cứu trước lần khám nghiên cứu tuần 52);
- Đánh giá độ an toàn: Đánh giá AE; truyền RBC và kết quả khôi phục ESA; kết quả lấy máu điều trị; bảng câu hỏi điểm tới hạn MACE;
- Ghi lại các dược phẩm đang dùng;
- Đối chiếu sử dụng thuốc: Đối chiếu sử dụng dược phẩm nghiên cứu (Hợp chất 1 hoặc darbepoetin alfa) sẽ được thực hiện theo cẩm nang hướng dẫn dược học;

Khám theo dõi

Việc khám theo dõi sẽ được thực hiện trực tiếp hoặc thông qua điện thoại sau 4 tuần từ lần khám EOT. Các quy trình/hoạt động sau được tiến hành:

- Đánh giá AE;
- Truyền RBC và kết quả khôi phục ESA;
- Kết quả lấy máu điều trị;
- Bảng câu hỏi điểm tới hạn MACE.

6.3.4. Phân tích dữ liệu

Phân tích hiệu quả

Điểm tới hạn hiệu quả chính cũng như tất cả các điểm tới hạn phụ quan trọng và các điểm tới hạn phụ khác được tổng kết bằng cách thống kê mô tả theo nhóm điều trị, cũng như theo lần khám nghiên cứu và/hoặc giai đoạn phân tích thích hợp. Các giá trị trung bình của Hgb cũng như các thông số hiệu quả khác được chọn được thể hiện bằng đồ thị thông qua những lần khám nghiên cứu/ giai đoạn nghiên cứu theo nhóm điều trị.

Phân tích điểm tới hạn hiệu quả chính

Điểm tới hạn hiệu quả chính được xác định là sự thay đổi Hgb trung bình từ đường cơ sở (Hgb trung bình trước điều) với Hgb trung bình từ tuần 24 đến 36 (gồm cả).

Phân tích sơ bộ điểm tới hạn hiệu quả chính

Phân tích sơ bộ sử dụng phân tích phương sai (ANOVA), được phân tầng thành các tầng ngẫu nhiên. Trong mô hình này, sự khác nhau về các tầng cụ thể giữa các quá trình điều trị được kết hợp bằng các trọng số tỷ lệ với kích thước tầng. Từ mô hình này, thu được khoảng tin cậy 95% 2 phía đối với sự khác nhau giữa nhóm hợp chất 1 và nhóm darbepoetin alfa. Tính không kém hơn của hợp chất 1 so với darbepoetin alfa được thành lập khi so sánh giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác nhau giữa các nhóm điều trị (Hợp chất 1 trừ darbepoetin alfa) đạt được từ mô hình này với giới hạn không kém hơn là -0,5 g/dL.

Phân tích sơ cấp được thực hiện ở toàn bộ quần thể phân tích và sử dụng quy trình điều trị được chỉ định. Tất cả dữ liệu được thu thập trong nghiên cứu đối với các đối tượng thuộc quần thể phân tích đầy đủ tại thời điểm phân tích, bao gồm dữ liệu thu được tại điểm bất kỳ sau khi bắt đầu liệu pháp khôi phục cũng như sau khi dừng việc

điều trị bằng được phẩm nghiên cứu sớm, được sử dụng cho phân tích sơ bộ. Dữ liệu bị thiếu được xử lý bằng cách sử dụng dữ liệu đường cơ sở (ví dụ 1) hoặc dữ liệu Hgb gần nhất với giai đoạn đánh giá (ví dụ 2)

Ở các khu vực không cần phải xin phép cơ quan quản lý để phân tích hình thức MACE, các phân tích về hiệu quả và độ an toàn có thể được thực hiện khi kết thúc 52 tuần sau khi ngẫu nhiên hóa, rồi tiếp tục với số lượng đối tượng vừa đủ để duy trì sự đăng kí ở khu vực địa lý đó. Các chi tiết được đưa ra ở SAP khu vực địa lý cụ thể.

Phân tích các điểm tới hạn hiệu quả phụ quan trọng

Việc phân tích các điểm tới hạn hiệu quả phụ được thực hiện ở toàn bộ quần thể phân tích và quần thể ngẫu nhiên và sử dụng quy trình điều trị được chỉ định. Phân tích các điểm tới hạn hiệu quả phụ quan trọng được lặp lại ở quần thể PP đang tiếp nhận điều trị. Để kiểm soát tỷ lệ sai sót loại I tổng thể, các quy trình xét nghiệm phân cấp được áp dụng cho các điểm tới hạn hiệu quả chính và phụ và các chi tiết được đưa ra trong SAP.

Phân tích giá trị chênh lệch trung bình trong giá trị Hgb giữa giai đoạn đường cơ sở (Hgb trước điều trị trung bình) và giai đoạn đánh giá phụ (tuần 40-52): Điểm tới hạn này được phân tích bằng phương pháp giống với phương pháp được dùng cho điểm tới hạn hiệu quả chính, bao gồm phương pháp dự đoán giá trị giống với phương pháp được dùng cho điểm tới hạn hiệu quả chính, trong giai đoạn đánh giá phụ (tuần 40-52) không thực hiện bất kỳ phép đo nào. Phân tích độ nhạy giống với phân tích độ nhạy của điểm tới hạn hiệu quả chính được thực hiện và các chi tiết được đưa ra trong SAP.

Phân tích tỷ lệ đối tượng có Hgb trung bình nằm trong khoảng đích trong giai đoạn đánh giá chính (tuần 24-36): Mỗi đối tượng được phân loại bằng biến nhị phân (“có/không”) để phân tích điểm tới hạn này. Phân loại “có” được ấn định cho bất kỳ đối tượng nào có Hgb trung bình nằm trong khoảng đích trong giai đoạn đánh giá chính (tuần 24-36): Tất cả các đối tượng khác, bao gồm đối tượng không có các giá trị trong giai đoạn đánh giá chính, được phân vào loại “không”. Sự khác nhau giữa điều trị được tổng kết với khoảng tin cậy sử dụng trọng số Cochran Mantel Haenszel (CMH).

Liều hàng tuần trung bình của sắt nguyên tố IV được dùng từ lúc bắt đầu đến

tuần 52; Đối với mỗi đối tượng, liều hàng ngày trung bình (mg) của sắt nguyên tố được dùng vào thời điểm bất kỳ bắt đầu từ ngày 1 đến tuần 52 được tính dựa trên dữ liệu thu được. Liều này được tính bằng cách lấy liều tích lũy tổng cộng (mg) của sắt nguyên tố IV được dùng từ ngày 1 đến tuần 52 chia cho số tuần đối tượng ở trong nghiên cứu cho đến lần khám tuần 52. Sự khác nhau giữa các quá trình điều trị được tổng kết với khoảng tin cậy giống với khoảng tin cậy được dùng cho điểm tới hạn chính.

Phân tích tỷ lệ đối tượng tiếp nhận truyền RBC từ lúc bắt đầu đến tuần 52: Mỗi đối tượng được phân loại bằng biến nhị phân (“có/không”) để phân tích điểm tới hạn này. Phân loại “có” được quy cho bất kỳ đối tượng nào tiếp nhận truyền RBC tại bất kỳ thời điểm nào bắt đầu từ ngày 1 đến tuần 52. Tất cả các đối tượng khác được phân vào loại “không”. Sự khác nhau giữa các quá trình điều trị được tổng kết với khoảng tin cậy sử dụng trọng số CMH. Thời gian truyền RBC lần thứ nhất cũng được tổng kết.

Phân tích các điểm tới hạn hiệu quả phụ bổ sung: Tổng kết mô tả tất cả các điểm tới hạn hiệu quả phụ được thể hiện sử dụng dữ liệu thử nghiệm mà không dự đoán giá trị. Các phân tích bao gồm phân tích thống kê mô tả theo nhóm điều trị với phân tích các khoảng tin cậy 95% 2 phía đối với sự khác nhau giữa các quá trình điều trị. Tổng kết mô tả của các điểm tới hạn phụ được thực hiện mà không cần phân tầng.

Phân tích độ an toàn

Phân tích MACE

Điểm tới hạn độ an toàn chính, thời gian MACE được điều chỉnh lần thứ nhất được phân tích ở dạng [ngày MACE lần thứ nhất - ngày dùng liều được phẩm nghiên cứu lần thứ nhất]. MACE, được xác định dựa trên tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không chết hoặc đột quỵ không chết. Đối tượng chưa từng trải qua MACE theo sáng chế được kiểm duyệt vào lần đánh giá cuối cùng. Tỷ lệ rủi ro (Hợp chất 1/darbepoetin alfa) và khoảng tin cậy 95% của nó thu được từ mô hình rủi ro tỷ lệ Cox phân tầng. Bởi vì nghiên cứu này không được thiết kế cho đánh giá MACE độc lập, cho nên phân tích này được xem như là phân tích mô tả. Phân tích tương tự được mô tả cho phân tích sơ bộ về điểm tới hạn MACE được thực hiện với việc kiểm duyệt các đối tượng 4 tuần sau khi dùng điều trị nghiên cứu nếu họ không có MACE trước thời điểm đó.

Phân tích MACE chính dựa trên tất cả các biến cố tích lũy sau hai nghiên cứu NDD- CKD theo kế hoạch tách biệt (ví dụ 1 và ví dụ 2).

Phân tích biến cố bất lợi

Các biến cố bất lợi được tổng kết sử dụng số lượng và tỷ lệ phần trăm đối tượng có AE đối với tất cả đối tượng trong quần thể an toàn. Tất cả các AE được mã hóa bằng MedDRA. Các AE xuất hiện trong và sau điều trị được tổng kết theo mã phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng và mức ưu tiên cho mỗi nhóm điều trị. Các biến cố bất lợi được tổng kết theo mức độ nghiêm trọng nhất của chúng. Các loại AE sau cũng được tổng kết:

- SAE
- AE liên quan (bao gồm tất cả các loại liên quan đến được phẩm nghiên cứu ngoài “không liên quan”, được xác định bởi người điều tra)
- AE dẫn đến việc dừng được phẩm nghiên cứu sớm

Duy trì điểm tới hạn độ an toàn

Các điểm tới hạn độ an toàn sau đây được phân tích theo phương pháp thời gian-biến cố:

- Các thành phần riêng biệt (tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) của MACE
- Các biến cố nghẽn mạch (như nghẽn động mạch, DVT, PE hoặc nghẽn mạch xâm nhập mạch)

Đối với các điểm tới hạn này, việc phân loại điểm tới hạn (“có”/“không”) được thể hiện theo từng mục đích điều trị. Mỗi điểm tới hạn như thời gian sống sót không phải điểm tới hạn được thể hiện bằng đường cong Kaplan-Meier (tức là, thời gian cho đến điểm tới hạn hoặc tử vong). Phân tích tỷ lệ đối tượng có $>12,0$ g/dL, $>13,0$ g/dL hoặc $>14,0$ g/dL sau đường cơ sở phân loại đối tượng là “có” nếu:

- Giá trị Hgb bất kỳ $>12,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1
- Giá trị Hgb được xác định bất kỳ $>12,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1
- Giá trị Hgb bất kỳ $>13,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1
- Giá trị Hgb được xác định bất kỳ $>13,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1
- Giá trị Hgb bất kỳ $>14,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1
- Giá trị Hgb được xác định bất kỳ $>14,0$ g/dL tại thời điểm bất kỳ sau ngày 1

Giá trị Hgb lớn hơn giới hạn thiết lập được xem như là được xác định nếu 2 giá trị liên tiếp lớn hơn giới hạn này. Hai đánh giá liên tiếp tiếp theo nên được thực hiện muộn nhất là 12 tuần sau lần đánh giá thứ nhất. Các đối tượng không có dữ liệu sau đường cơ sở được loại trừ khỏi phân tích này. Tất cả các đối tượng khác được phân vào loại “không”.

Phân tích tỷ lệ các đối tượng có giá trị Hgb bất kỳ tăng $>1,0$ g/dL trong khoảng thời gian 2 tuần bất kỳ hoặc $>2,0$ g/dL trong khoảng thời gian 4 tuần bất kỳ sau đường cơ sở phân loại đối tượng là “có” nếu đáp ứng ít nhất một tiêu chí sau tại điểm bất kỳ sau ngày 1:

- Hgb tăng $> 1,0$ g/dL trong khoảng thời gian 2 tuần bất kỳ
- Hgb tăng $> 2,0$ g/dL trong khoảng thời gian 4 tuần bất kỳ

Các đối tượng không có dữ liệu sau đường cơ sở được loại trừ khỏi phân tích này. Tất cả các đối tượng khác được phân vào loại “không”.

Các giá trị thu được của các thông số tiếp tục và phân loại và sự thay đổi so với đường cơ sở đối với các thông số tiếp tục trong mỗi lần khám nghiên cứu được tổng kết bằng cách mô tả theo các dấu hiệu sống và các kết quả của phòng thí nghiệm lâm sàng. Các đồ thị thể hiện các thông số phòng thí nghiệm được chọn.

Đánh giá bổ sung

Các dược phẩm đang dùng:

Các dược phẩm đang dùng hoặc đã dùng được mã hóa theo từ điển thuốc của Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Dược phẩm đã dùng được hiểu là dược phẩm bất kỳ mà đã được dùng trước ngày dùng liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu. Dược phẩm đang dùng được hiểu là dược phẩm bất kỳ được dùng vào thời điểm bất kỳ từ ngày dùng liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu đến ngày dùng liều cuối cùng của dược phẩm nghiên cứu. Tổng số lần truyền máu, liệu pháp khôi phục ESA và kết quả lấy máu điều trị được tổng kết theo giai đoạn cũng như theo sau đường cơ sở tổng cộng.

Chỉ thị sinh học: Chỉ thị sinh học (hexidin và VEGF) được tổng kết bằng cách mô tả theo lần khám đường cơ sở và lần khám sau đường cơ sở.

Dược động học: Các tổng kết mô tả và đồ thị dựa theo phép đo PK.

Phương trình CKD-EPI creatinin

Tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) được tính từ creatinin huyết thanh (khối phổ pha loãng đồng vị [isotope dilution mass spectrometry - IDMS] được hiệu chuẩn theo mg/dL) sử dụng phương trình creatinin của Hiệp hội dịch tễ học bệnh thận mạn tính (CKD-EPI) (Levey et al. 2009).

Phương trình creatinin CKD-EPI là:

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,99^{tuổi} \times [1,018 \text{ nếu là nữ}] \times [1,159 \text{ nếu là người da đen}], \text{ trong đó:}$$

SCr là creatinin huyết thanh (theo mg/dL)

$k = 0,5$ đối với nữ

$k = 0,9$ đối với nam

$\alpha = -0,329$ đối với nữ

$k = -0,411$ đối với nam

min = giá trị nhỏ nhất của SCr/k hoặc 1

max = giá trị lớn nhất của SCr/k hoặc 1

Xét nghiệm kích thích ACTH (COSYNTROPIN) để theo dõi chức năng tuyến thượng thận

Xét nghiệm kích thích hormone kích thích vỏ thượng thận (adrenocorticotrophic hormone - ACTH) đánh giá chức năng của tuyến thượng thận và khả năng phản ứng với ACTH của chúng. Hormone kích thích vỏ thượng thận là hormone được sản sinh trong tuyến yên, có khả năng kích thích tuyến thượng thận giải phóng cortisol. Cosyntropin là dạng tổng hợp của ACTH. Xét nghiệm kích thích ACTH được ghi nhận là xét nghiệm tiêu chuẩn vàng về sự suy tuyến thượng thận.

Các xét nghiệm kích thích ACTH (cosyntropin) liên tiếp được thực hiện ở khu vực Liên minh Châu Âu (EU) ở 200 đối tượng đầu tiên được ngẫu nhiên hóa và các đối tượng đồng ý tham gia vào xét nghiệm này (khoảng 100 đối tượng trên một mục đích điều trị). Việc xét nghiệm được thực hiện tại lần khám cơ sở (trước khi dùng liều), lần khám nghiên cứu tuần 12 và 52, hoặc lần khám kết thúc điều trị (EOT) nếu đối tượng dùng hãn được phẩm nghiên cứu trước lần khám nghiên cứu tuần 52. Các đối tượng nữ đã dùng estrogen trong 30 ngày từ liều thứ nhất của dược phẩm nghiên cứu nên được loại trừ khỏi nghiên cứu phụ theo dõi chức năng tuyến thượng thận.

Chỉ tiết xét nghiệm:

- Thu mẫu máu để đo cortisol huyết thanh trước xét nghiệm (lấy trước khi dùng cosyntropin)
- Tiêm tĩnh mạch 0,25 mg cosyntropin bằng bơm tiêm
- Thu mẫu máu để đo cortisol huyết thanh tại thời điểm 30 và 60 phút sau khi dùng cosyntropin.

Ví dụ 3: Dược động học của dược phẩm được chọn

Nghiên cứu được thực hiện để đánh giá tình trạng dược động học của hai dạng bào chế viên nén của hợp chất 1 như được mô tả trong bản mô tả này. Dược phẩm 1 là viên nén bao gồm các thành phần nội hạt sau: 150 mg hợp chất 1, 158,4 mg xenluloza vi tinh thể, 9,53 mg isomalt, 10,70 mg glycolat tinh bột natri, 3,57 mg natri lauryl sulphat và 9,92 mg povidon. Dược phẩm 1 còn bao gồm các thành phần ngoại hạt sau: 14,28 mg glycolat tinh bột natri; 0,89 mg silic dioxit keo và 0,71 mg magie stearat. Dược phẩm 2 là viên nén bao gồm các thành phần nội hạt sau: 150 mg hợp chất 1, 57,46 mg xenluloza vi tinh thể, 6,90 mg glycolat tinh bột natri và 6,44 hydroxypropyl metylxenluloza. Dược phẩm 2 còn bao gồm các thành phần ngoại hạt sau: 6,9 mg glycolat tinh bột natri, 0,575 mg silic dioxit keo và 1,725 mg magie stearat và thành phần phủ màng chứa từ 2,0% đến 6,0% khối lượng Opadry®. Dược phẩm 2 được sử dụng trong các ví dụ ở trên, trong khi đó dược phẩm 1 được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng trước đó.

Mục đích chính của nghiên cứu là đánh giá độ sinh khả dụng của dược phẩm 2 dạng liều đơn so với dược phẩm 1 đối chứng khi đói, và đánh giá hiệu quả của chế độ ăn uống của đối tượng (no và đói) đối với độ sinh khả dụng của dược phẩm 2 dạng liều đơn. Mục đích khác của nghiên cứu là mô tả đặc điểm các thông số dược động học của Dược phẩm 1 và 2 được dùng khi no (Dược phẩm 2) và dùng khi đói (Dược phẩm 1 và 2); và theo dõi độ an toàn và khả năng dung nạp liều đơn của hợp chất 1.

Nghiên cứu là nghiên cứu nhãn mở, liều đơn, ngẫu nhiên, tương đối ở các tình nguyện viên khỏe mạnh, sử dụng thiết kế chéo 6 chuỗi, 3 giai đoạn. Giai đoạn nghỉ để loại bỏ các ảnh hưởng của hợp kéo dài ít nhất 3 ngày giữa các lần dùng liều liên tiếp. Đối tượng được áp dụng ngẫu nhiên các cách điều trị sau:

- Điều trị A: Dược phẩm 1 được dùng ở trạng thái đói.

- Điều trị B: Dược phẩm 2 được dùng ở trạng thái đói.
- Điều trị C: Dược phẩm 2 được dùng ở trạng thái no.

Trước khi dùng liều, đối tượng ở nhóm no được cho dùng bữa ăn giàu chất béo sau đây: 2 trứng rán với bơ, 2 dải thịt lợn xông khói, 2 lát bánh mì nướng bơ, 4 aoxơ (~113 g) khoai tây nâu nghiền và 8 aoxơ ~(237 mL) sữa nguyên kem. Dùng liều trong 5 phút sau khi dùng xong bữa ăn giàu chất béo.

Thu các mẫu máu liên tiếp (6 mL mỗi lần) ở 0 giờ (trước khi dùng liều) và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 và 24 giờ sau mỗi lần dùng liều. Các mẫu máu được ly tâm để thu huyết tương, rồi huyết tương được ổn định với dung dịch axit xitric và được bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ bằng hoặc dưới -70°C cho đến khi được vận chuyển đến phòng thí nghiệm phân tích sinh học. Các mẫu được phân tích cho hợp chất 1 bằng phương pháp HPLC/MS-MS có hiệu lực tại phòng thí nghiệm nghiên cứu WIL, Ashland, Ohio.

Các thông số dược động học cho hợp chất 1 sau đây được đánh giá nồng độ huyết tương bằng phương pháp phân tích không ngăn tiêu chuẩn:

- $C_{\max}$ - nồng độ huyết tương thu được tối đa
- $T_{\max}$ - thời gian để đạt nồng độ huyết tương tối đa
- $AUC_{(0-t)}$ - diện tích dưới đường cong nồng độ-thời điểm 0 đến nồng độ có thể đo được cuối cùng, được tính theo công thức hình thang thẳng.
- $AUC_{(0-\infty)}$ - diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian được ước tính vô hạn
- $T_{1/2}$ - thời gian bán hủy lũy thừa

Phân tích thống kê bao gồm tỷ lệ trung bình hình học của sản phẩm thử nghiệm và đối chứng cho $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ và $AUC_{(0-\infty)}$. Các thông số được chuyển thành dạng biểu đồ trước khi phân tích.

Tổng cộng có 18 đối tượng hoàn thành nghiên cứu (12 nam và 6 nữ). Các liều được dung nạp tốt và không gây tác dụng phụ đáng kể được ghi nhận. Fig.1A và Fig.1B thể hiện nồng độ hợp chất 1 trong huyết tương được phân phối dưới dạng dược phẩm 1 và 2 khi đói. Hai dược phẩm cho các đặc điểm giống nhau. Tương tự, các thông số dược động học cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, như được trình bày ở bảng 1 (tỷ lệ và khoảng tin cậy được thể hiện ở dạng phần trăm).

Bảng 1:

	Trung bình hình học ô vuông ít nhất (LS)			
Hợp chất 1 Thông số	Dược phẩm 1 Đối (R)	Dược phẩm 2 Đối (T)	Tỷ lệ trung bình hình học (T/R)	Khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ trung bình LS
$AUC_{(0-inf)}$ (giờ·μg/mL)	99,1	110	111	103-119
$AUC_{(0-inf)}$ (giờ·μg/mL)	95,8	106	111	103-119
C_{max} (μg/mL)	19,0	20,6	108	97,4-120

Fig.2A và Fig.2B thể hiện nồng độ hợp chất 1 trong huyết tương được phân phối dưới dạng dược phẩm 2 khi đói và khi no. Đường cong nồng độ khi đói và khi no cho thấy độ tương đồng cao. Tuy nhiên, các thông số dược động học cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, như được trình bày ở bảng 2 (tỷ lệ và khoảng tin cậy được thể hiện ở dạng phần trăm). AUC thấp hơn khoảng 20% và C_{max} thấp hơn 28% cho dược phẩm 2 nếu được dùng ngay sau khi dùng bữa sáng giàu chất béo so với khi đói. Điều này cho thấy rằng dược động học của hợp chất 1 được dùng ở dạng Dược phẩm 2 bị ảnh hưởng đáng kể bởi chế độ ăn của đối tượng.

Bảng 2:

	Trung bình hình học ô vuông ít nhất (LS)			
Hợp chất 1 Thông số	Dược phẩm 2, Đối (R)	Dược phẩm 2, No (T)	Tỷ lệ trung bình hình học (T/R)	Khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ trung bình LS
$AUC_{(0-inf)}$ (giờ·μg/mL)	110	87,4	79,8	74,3-85,6
$AUC_{(0-inf)}$ (giờ·μg/mL)	106	85,0	80,1	74,8-85,9
C_{max} (μg/mL)	20,6	14,8	72,0	64,9-79,9

Tất cả các điều kiện dùng liều mà có dung nạp tốt và không gây tác dụng phụ

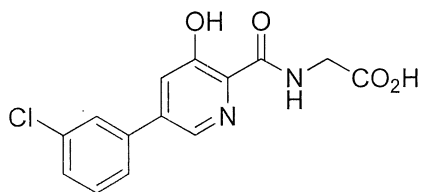
đáng kể được ghi nhận. Nói chung, Dược phẩm 2 được chứng minh là có tương đương sinh học rộng so với dược phẩm 1. AUC và $C_{\max}$ được giảm đáng kể khi dùng 2 viên liều 150 mg Dược phẩm 2 cùng thức ăn so với dược phẩm viên nén thử nghiệm được dùng khi đói.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng được bào chế ở dạng viên nén chứa thành phần nội hạt, thành phần ngoại hạt và thành phần phủ màng, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic



(Hợp chất 1), hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng,

chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng,

chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng, và

chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng;

trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:

chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng,

chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và

chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng;

trong đó thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và

trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

2. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm 1, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng,

chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng,

chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và

chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến

3,3% khối lượng;

trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:

chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng,

chất chảy với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và

chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng;

trong đó thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và

trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

3. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

hợp chất 1 với lượng khoảng 65% khối lượng,

chất pha loãng hoặc chất mang không tan với lượng khoảng 25% khối lượng,

chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng, và

chất pha loãng hoặc chất làm đầy với lượng khoảng 2,8% khối lượng;

trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:

chất phân rã với lượng khoảng 3% khối lượng,

chất chảy với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và

chất làm trơn với lượng khoảng 0,75% khối lượng;

trong đó thành phần phủ màng bao gồm lớp phủ viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 6,0% khối lượng; và

trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

4. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất pha loãng và chất mang không tan là xenluloza vi tinh thể, chất phân rã là glycolat tinh bột natri, chất pha loãng hoặc chất làm đầy là hydroxypropyl metylxenluloza, chất chảy là silic dioxit keo, chất làm trơn là magie stearat, và thành phần phủ màng bao gồm Opadry®.

5. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm 4, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng,

glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối

lượng, và

hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1,8% đến 3,8% khối lượng;

trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:

glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 4,0% khối lượng,

silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,35% khối lượng, và

magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,35% đến 1,15% khối lượng;

trong đó thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và

trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

6. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm 4 hoặc 5, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% khối lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng,

glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng, và

hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 2,3% đến 3,3% khối lượng;

trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:

glycolat tinh bột natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5% khối lượng,

silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% khối lượng, và

magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,55% đến 0,95% khối lượng;

trong đó thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 8% khối lượng; và

trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

7. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó:

các thành phần nội hạt bao gồm:

hợp chất 1 với lượng khoảng 65% khối lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 25% khối lượng,
glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng, và
hydroxypropyl metylxenluloza với lượng khoảng 2,8% khối lượng;
trong đó các thành phần ngoại hạt bao gồm:
glycolat tinh bột natri với lượng khoảng 3% khối lượng,
silic dioxit keo với lượng khoảng 0,25% khối lượng, và
magie stearat với lượng khoảng 0,75% khối lượng;
trong đó thành phần phủ màng bao gồm Opadry® với lượng nằm trong khoảng từ
2,0% đến 6,0% khối lượng; và
trong đó khối lượng là tổng khối lượng của tất cả các thành phần nội hạt và ngoại hạt.

8. Dược phẩm dạng liều dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ
1 đến 7, trong đó thành phần nội hạt bao gồm khoảng 75 mg, khoảng 150 mg, khoảng
300 mg, khoảng 450 mg, hoặc khoảng 600 mg axit {[5-(3-clophenyl)-3-
hydroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic hoặc muối được dụng của nó.

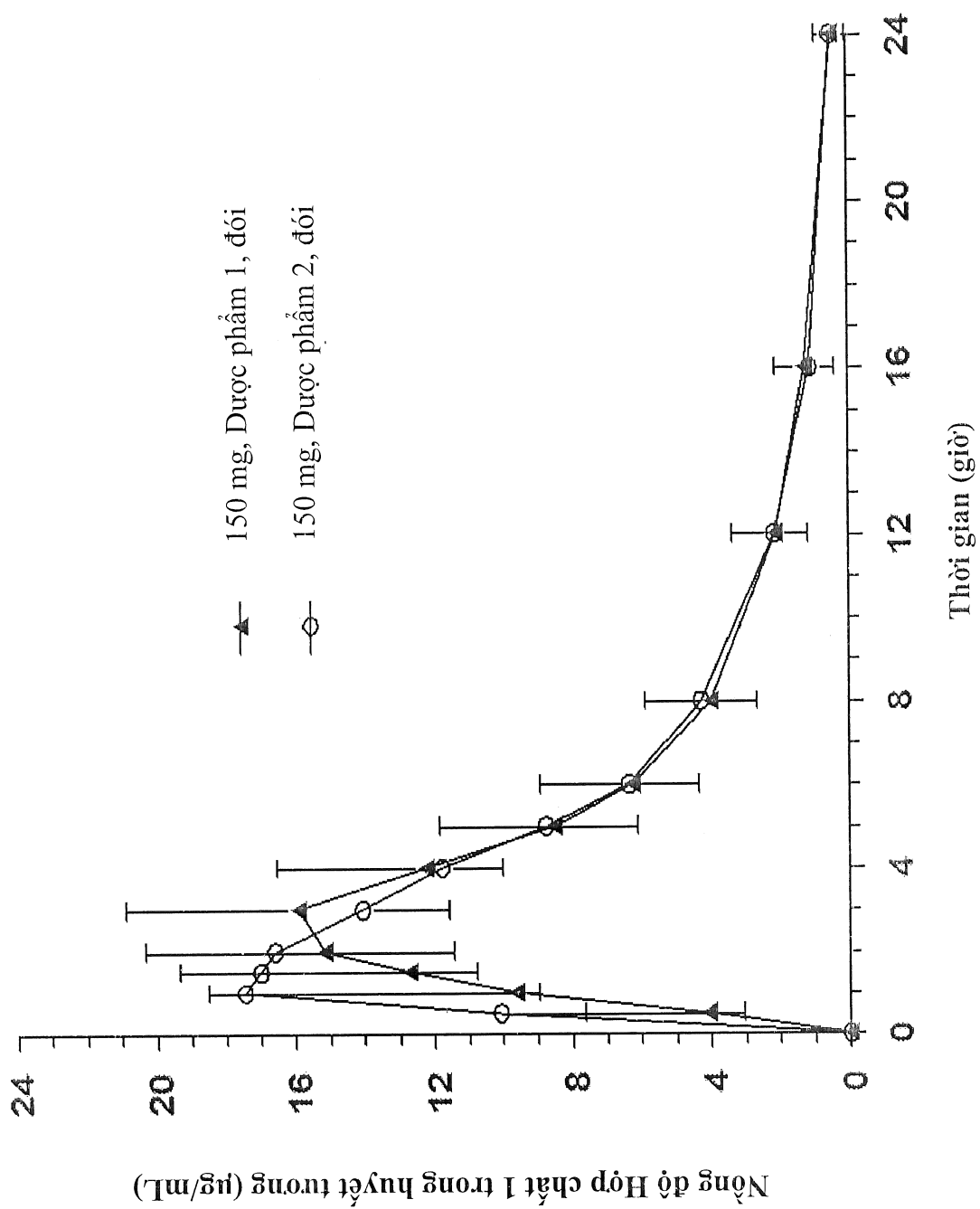


Fig. 1A

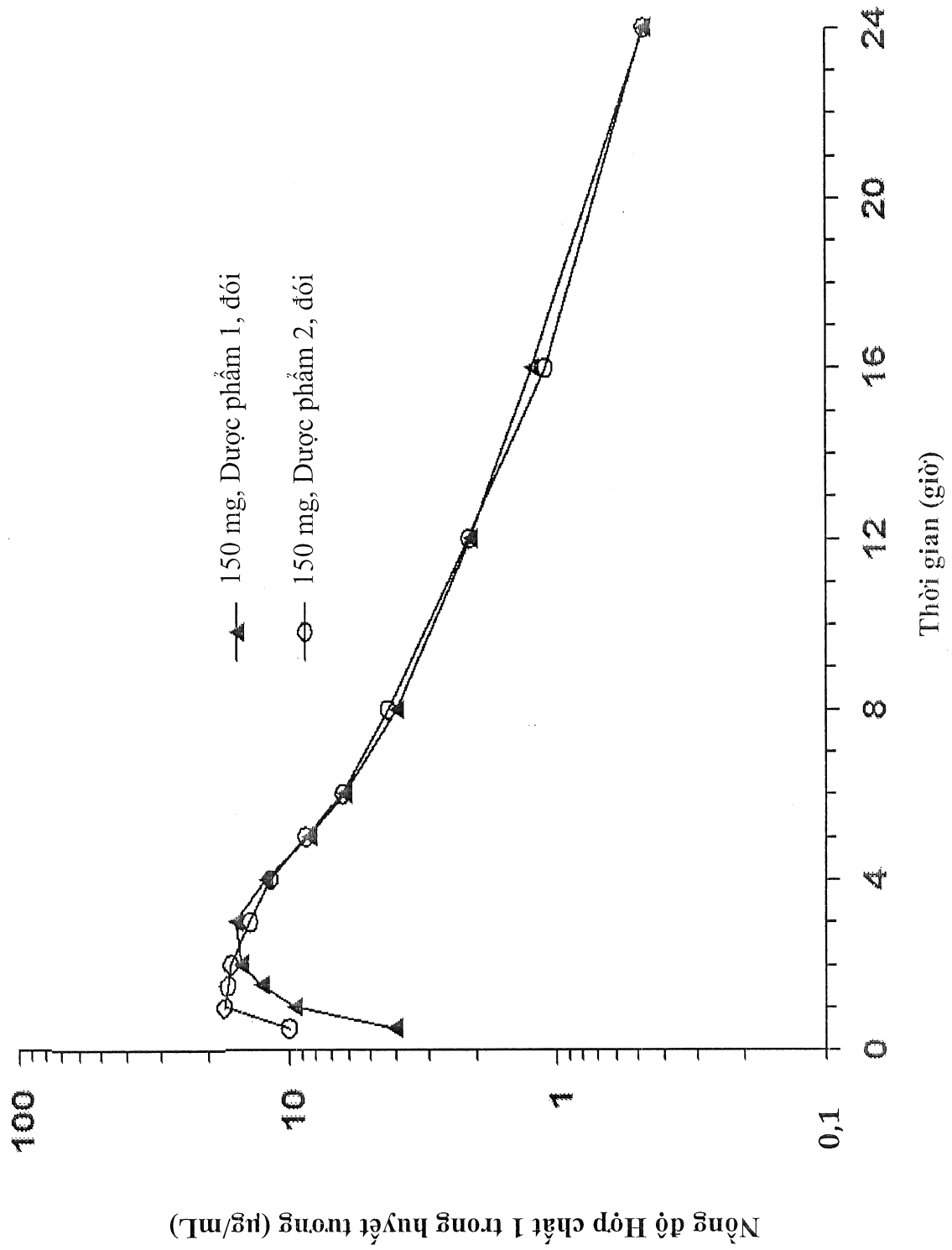


Fig. 1B

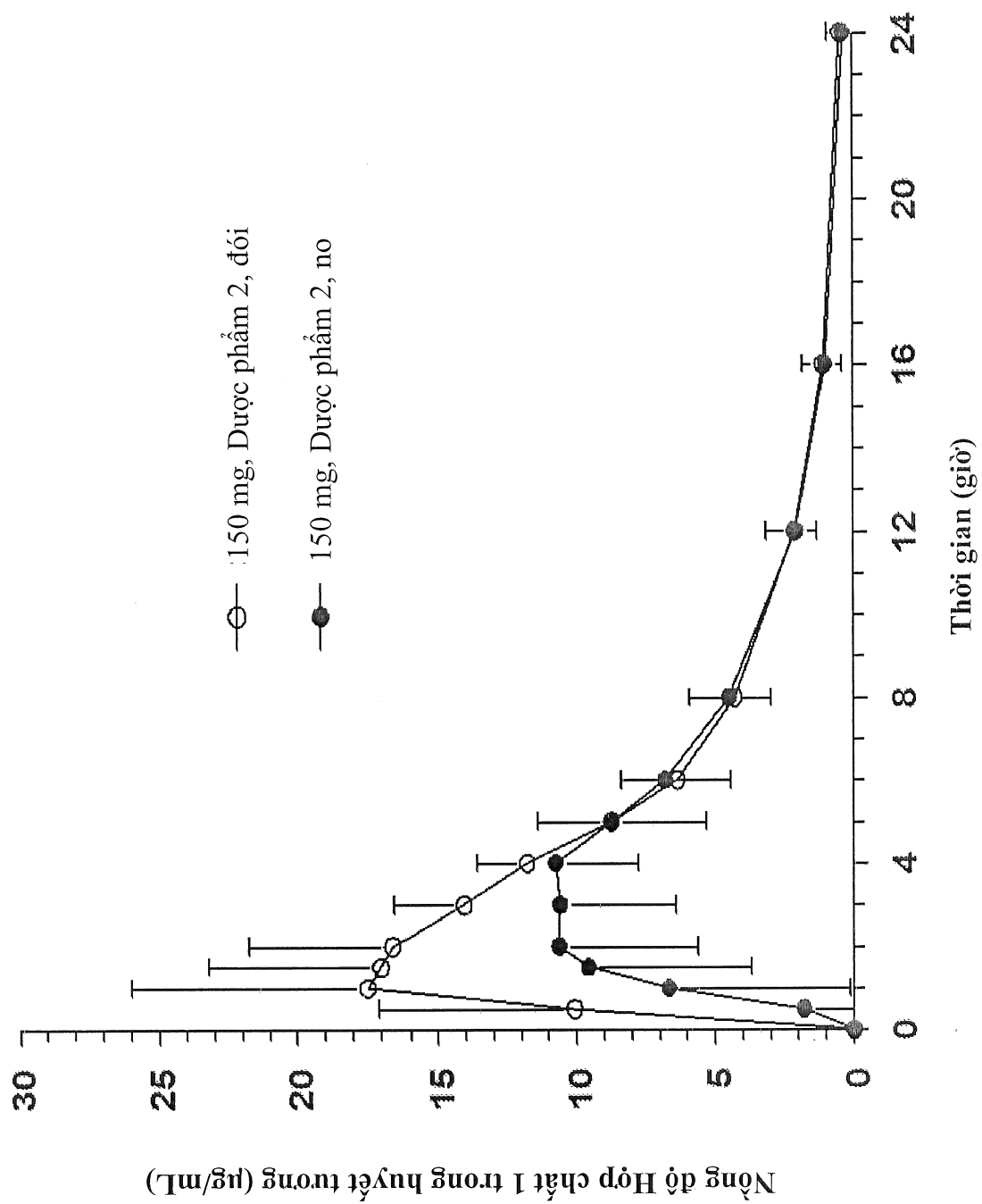


Fig. 2A

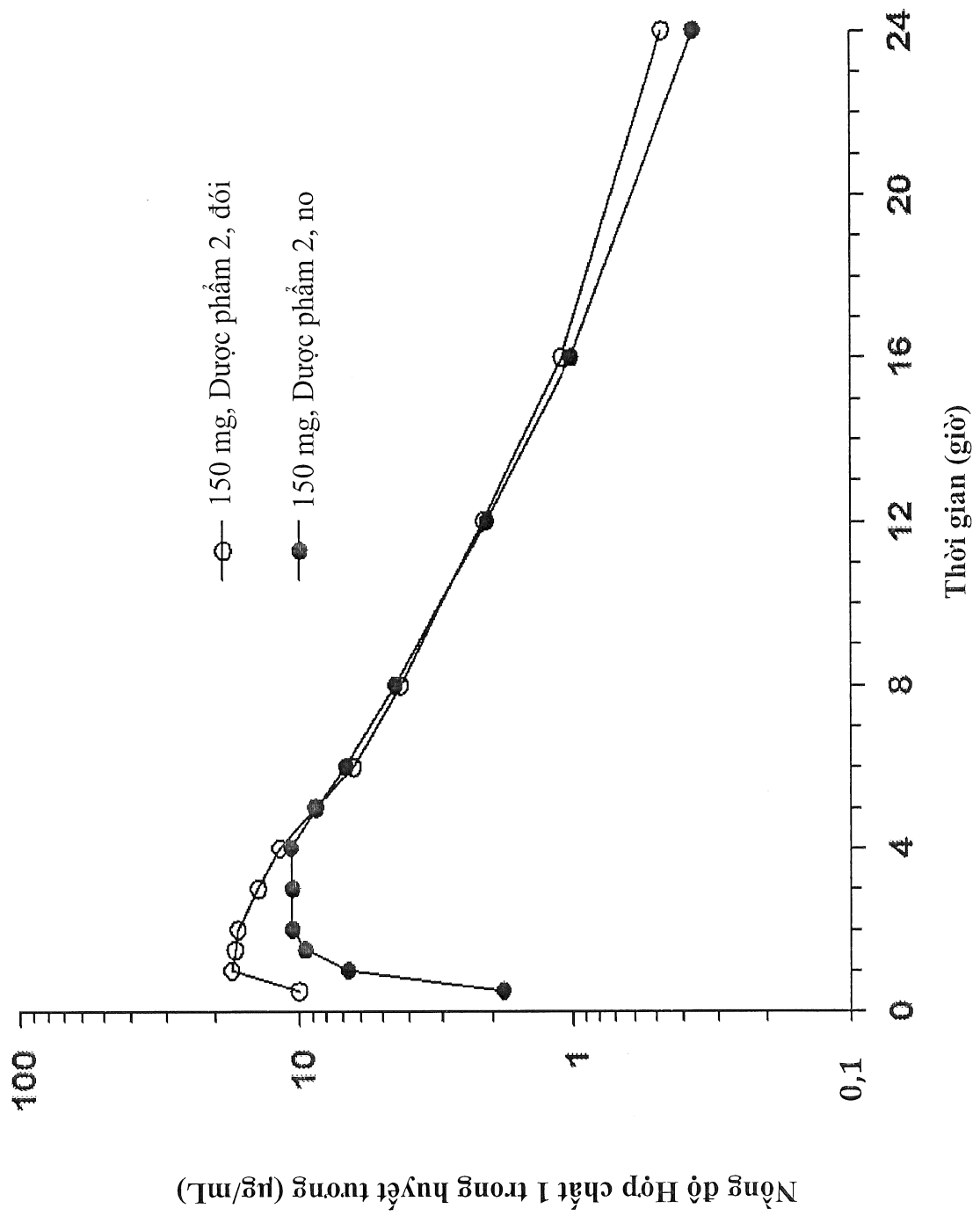


Fig. 2B