



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

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

(11)



1-0034472

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/498; C07D
403/04; A61K 9/48; A61P 35/00; A47K
47/18

(13) B

(21) 1-2017-03430

(22) 09/02/2016

(86) PCT/EP2016/052743 09/02/2016

(87) WO 2016/128411 18/08/2016

(30) 15154554.8 10/02/2015 EP; 15188982.1 08/10/2015 EP

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/06/2018 363A

(73) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA,
United Kingdom

(72) BROGGINI, Diego Fernando Domenico (CH).

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

(54) DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM TĂNG ĐỘ ỔN ĐỊNH HÓA HỌC CỦA
N-(3,5-DIMETOXYPHENYL)-N'-(1-METYLETYL)-N-[3-(1-METYL-1H-
PYRAZOL-4-YL)QUINOXALIN-6-YL]ETAN-1,2-DIAMIN CÓ MẶT TRONG
DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó; quy trình bào chế dược phẩm này và việc sử dụng dược phẩm này để sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị, đặc biệt là để điều trị bệnh, ví dụ bệnh ung thư.

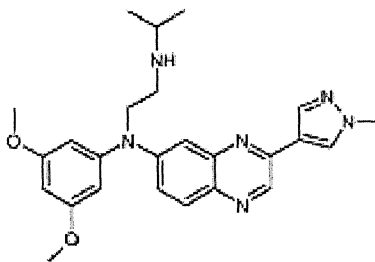
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó; quy trình bào chế dược phẩm này và việc sử dụng dược phẩm này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị, đặc biệt là điều trị bệnh, ví dụ bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô tả trong WO2011/135376, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Cấu trúc hóa học của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (hợp chất A trong bản mô tả này) là:



Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng độ ổn định hóa học của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, có mặt trong dược phẩm bằng cách bổ sung meglumin vào dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, chất tẩy tạp formaldehyt và chất mang được dùng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất sử dụng chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, để tăng độ ổn định, cụ thể là độ ổn định hóa học của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, trong được phẩm, cụ thể là được phẩm rắn, cụ thể là viên nang hoặc viên nén.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Thiết lập thử nghiệm của thử nghiệm ứng suất formaldehyt ở trạng thái rắn (N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin = hợp chất A)

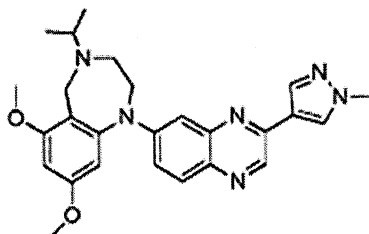
Fig.2: Sự phân hủy của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (hợp chất A) trong hỗn hợp bột chứa meglumin với lượng khác nhau trong thử nghiệm ứng suất formaldehyt: ♦ là hỗn hợp bột ban đầu có 2% khối lượng/khối lượng là hợp chất A, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza và magie stearat; ■ là hỗn hợp bột ban đầu có 2% khối lượng/khối lượng là hợp chất A, 1% khối lượng/khối lượng là meglumin, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza và magie stearat; ▲ là hỗn hợp bột ban đầu có 2% khối lượng/khối lượng là hợp chất A, 9% khối lượng/khối lượng là meglumin, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza và magie stearat. Hợp chất B là 6,8-dimethoxy-4-(1-methyletyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đã phát hiện ra rằng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin dễ phân hủy, đặc biệt khi kết hợp vào trong được phẩm rắn. Cụ thể là, N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, đặc biệt khi kết hợp vào trong được phẩm

rắn, dễ chuyển hóa thành sản phẩm được tạo vòng, 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Cấu trúc hóa học của 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (hợp chất B trong bản mô tả này) là:



Không bị ràng buộc với lý thuyết bất kỳ, có vẻ như độ ổn định, cụ thể là độ ổn định hóa học, của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin bị giảm do ảnh hưởng của formaldehyt, và 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin được tạo thành bằng phản ứng của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin với formaldehyt.

Formaldehyt có thể được cho tiếp xúc với N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, từ nhiều nguồn, ví dụ như từ môi trường, từ các thành phần khác hoặc tá dược có mặt trong dược phẩm chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, từ vật chứa hoặc bao gói dùng để bao gói dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

Mặc dù thực tế là đã phát hiện ra rằng 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin có hoạt tính ức chế FGFR, nhưng vẫn mong muốn dược phẩm mà việc hình thành các sản phẩm phụ được ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm.

Đã phát hiện ra rằng độ ổn định, cụ thể là độ ổn định hóa học, của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, cụ thể là khi kết hợp vào trong dược phẩm rắn, ví dụ như viên nang hoặc viên nén, có thể được tăng lên bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất tẩy tấy formaldehyt. Không bị ràng buộc với lý thuyết bất kỳ, khi kết hợp vào trong dược phẩm, cụ thể là vào trong dược phẩm rắn, ví dụ như viên nang hoặc viên nén, các tá dược và thành phần hoạt tính tiếp xúc gần với nhau và việc này có thể có ảnh hưởng đến mức độ và/hoặc tốc độ chuyển hóa của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin thành 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Vì vậy sáng chế đề xuất dược phẩm chứa thành phần có dược tính N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, có độ ổn định cải thiện hoặc thời hạn sử dụng lâu hơn. Thời hạn sử dụng của các dược phẩm theo sáng chế ít nhất là 12 tháng, ít nhất là 18 tháng, ít nhất là 24 tháng.

Các chất tẩy tấy formaldehyt là các hợp chất có khả năng hấp thụ formaldehyt. Chúng bao gồm các hợp chất chứa tâm nitơ mà phản ứng với formaldehyt, sao cho tạo thành một hoặc nhiều liên kết thuận nghịch hoặc không thuận nghịch giữa chất tẩy tấy formaldehyt và formaldehyt. Ví dụ, chất tẩy tấy formaldehyt chứa một hoặc nhiều nguyên tử/tâm nitơ mà phản ứng với formaldehyt để tạo thành bazơ schiff imin sau đó có khả năng liên kết với formaldehyt. Ví dụ, chất tẩy tấy formaldehyt chứa một hoặc nhiều tâm nitơ mà phản ứng với formaldehyt để tạo thành một hoặc nhiều vòng có từ 5 đến 8 cạnh. Chất tẩy tấy formaldehyt tốt hơn là chứa một hoặc nhiều nhóm amin hoặc amit. Ví dụ, chất tẩy tấy formaldehyt có thể là axit amin, đường amin, hợp chất amin alpha, hoặc thể tiếp hợp hoặc dẫn xuất của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất tẩy tấy formaldehyt có thể chứa hai hoặc nhiều amin và/hoặc amit.

Các chất tẩy tấy formaldehyt bao gồm, ví dụ, glyxin, alanin, serin, threonin, cystein, valin, leuxin, isoleuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, axit aspartic, axit glutamic, arginin, lysin, ornithin, xitruilin, taurin pyrrolisin, meglumin, histidin, aspartam, prolin,

tryptophan, xitruilin, pyrrolisin, asparagin, glutamin, hoặc thể tiếp hợp hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc, bất cứ tổ hợp nào có thể tồn tại, muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chất tẩy tấy formaldehyt là meglumin hoặc muối được dụng của nó, cụ thể là bazơ meglumin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất tẩy tấy formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, cụ thể là viên nang hoặc viên nén, để tăng độ ổn định, cụ thể là độ ổn định hóa học của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin có mặt trong dược phẩm này. Độ ổn định, cụ thể là độ ổn định hóa học, được tăng lên so với dược phẩm không chứa chất tẩy tấy formaldehyt.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, bao gồm bước bổ sung chất tẩy tấy formaldehyt, cụ thể là meglumin, vào dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất tẩy tấy formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, để ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm việc chuyển hóa của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, có mặt trong dược phẩm, thành 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất tẩy tấy formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, để ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm việc chuyển hóa của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-

1,2-diamin có mặt trong dược phẩm thành 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2, 3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm việc chuyển hóa của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó có mặt trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, thành 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, bao gồm bước bổ sung chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, vào dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm việc chuyển hóa của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin có mặt trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, thành 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, bao gồm bước bổ sung chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, vào dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, cụ thể là viên nang hoặc viên nén, chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, để ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm sự hình thành của 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, trong dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm rắn, cụ thể là viên nang hoặc viên nén, chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, để ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm sự hình thành của 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin trong dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó; chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin; và chất mang được dụng; cụ thể là được phẩm chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin; chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin; và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó; chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin; và chất mang được dụng; cụ thể là được phẩm rắn, như viên nang hoặc viên nén, chứa N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin; chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin; và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, chứa từ 0 đến 4% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 3% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 1,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 1% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,1% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,05% khối lượng/khối lượng là 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là từ 0 đến 4% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 3% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 1,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 1% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,1% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0 đến 0,05% khối lượng/khối lượng là 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này thích hợp để sử dụng qua đường miệng, như các viên nang hoặc viên nén, được phẩm ở dạng viên nén cụ thể là để sử dụng qua đường miệng được ưu tiên. Theo một khía cạnh,

sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này thích hợp để sử dụng qua trực tràng. Viên nén theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật dập viên thông thường với tá dược được dụng (chất mang được dụng) và với máy dập viên thông thường. Như đã biết trong lĩnh vực, hỗn hợp viên nén có thể được tạo hạt khô hoặc được tạo hạt ướt trước khi dập viên. Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sẽ có thể biết cách thích hợp nhất để sản xuất được phẩm theo sáng chế.

Để hỗ trợ việc nuốt được phẩm sử dụng qua đường miệng này cho động vật có vú, cụ thể là người, tốt hơn nếu tạo hình thích hợp được phẩm, cụ thể là viên nén.

Các viên nén hoặc viên nang theo sáng chế có thể còn được bao màng ví dụ để cải thiện vị, dễ nuốt và hình thức bên ngoài đẹp. Vật liệu bao màng polyme đã được biết trong lĩnh vực. Lớp bao màng được ưu tiên là lớp bao màng gốc nước ngược với lớp bao màng gốc dung môi do lớp bao màng gốc dung môi có thể chứa nhiều vết của aldehyt. Vật liệu bao màng được ưu tiên là hệ bao màng chứa nước Opadry® II, ví dụ Opadry® II 85F, như Opadry® II 85F92209. Lớp bao màng được ưu tiên khác là lớp bao màng gốc nước cho tác dụng bảo vệ khỏi hơi ẩm môi trường, như Readilycoat® (ví dụ Readilycoat® D), AquaPolish® MS, Opadry® amb, Opadry® amb II, là hệ bao màng chống ẩm từ nước. Lớp bao màng được ưu tiên là Opadry® amb II, lớp bao màng có tính chống ẩm cho hiệu quả cao mà là hệ giải phóng ngay lập tức gốc PVA, không có polyetylen glycol.

Trong các viên nén theo sáng chế, lớp bao màng xét về khối lượng tốt hơn là chiếm khoảng 4% (khối lượng/khối lượng) hoặc thấp hơn tổng khối lượng viên nén.

Với các viên nang theo sáng chế, viên nang hypromelloza (HPMC) được ưu tiên hơn viên nang gelatin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ở dạng viên nang hoặc viên nén, chứa lượng cho tác dụng điều trị bệnh của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ở dạng viên nang hoặc viên nén, chứa từ 0,5 mg đến 20 mg đương lượng

bazơ, hoặc từ 2 mg đến 20 mg đương lượng bazơ, hoặc từ 0,5 mg đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc từ 2 mg đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc từ 2 mg đến 10 mg đương lượng bazơ, hoặc từ 2 mg đến 6 mg đương lượng bazơ, hoặc 2 mg đương lượng bazơ, 3 mg đương lượng bazơ, 4 mg đương lượng bazơ, 5 mg đương lượng bazơ, 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó. Cụ thể là, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa 3mg đương lượng bazơ, 4 mg đương lượng bazơ hoặc 5 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ở dạng viên nang hoặc viên nén, chứa từ 0,5 mg đến 20 mg, hoặc từ 2 mg đến 20 mg, hoặc từ 0,5 mg đến 12 mg, hoặc từ 2 mg đến 12 mg, hoặc từ 2 mg đến 10 mg, hoặc từ 2 mg đến 6 mg, hoặc 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11mg hoặc 12 mg bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa 3mg, 4 mg hoặc 5 mg bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa 3mg, 4 mg hoặc 5 mg bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin và từ khoảng 0,5 đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng của chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin. Cụ thể là, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa 3mg, 4 mg hoặc 5 mg bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin và từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng hoặc từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng của chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất nhiều hơn một, ví dụ hai, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có thể dùng để thu được liều mong muốn, ví dụ liều hàng ngày.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, chứa các hạt N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, trong đó các hạt này có d^{50} bằng khoảng 1500 μm , khoảng 1000 μm , khoảng 500 μm , khoảng 400 μm , khoảng 250 μm , khoảng 200 μm , khoảng 150 μm , khoảng 125 μm , khoảng 100 μm , khoảng 95 μm , khoảng 90 μm , khoảng 85 μm , khoảng 80 μm , khoảng 75 μm , khoảng 70 μm , khoảng 65 μm , khoảng 60 μm , khoảng 55 μm , khoảng 50 μm , khoảng 45 μm , khoảng 40 μm , khoảng 35 μm , khoảng 30 μm , khoảng 25 μm , khoảng 20 μm , khoảng 15 μm , khoảng 10 μm , khoảng 5 μm . Tốt hơn là, các hạt này có d^{50} bằng khoảng 125 μm , khoảng 100 μm , khoảng 95 μm , khoảng 90 μm , khoảng 85 μm , khoảng 80 μm , khoảng 75 μm , khoảng 70 μm , khoảng 65 μm , khoảng 60 μm , khoảng 55 μm , khoảng 50 μm . Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, chứa các hạt N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, trong đó các hạt này có d^{50} nằm trong khoảng từ 5 μm đến 1500 μm , hoặc từ 5 μm đến 1000 μm , hoặc từ 5 μm đến 500 μm , hoặc từ 5 μm đến 400 μm , hoặc từ 5 μm đến 250 μm , hoặc từ 5 μm đến 200 μm , hoặc từ 5 μm đến 150 μm , hoặc từ 5 μm đến 125 μm , hoặc từ 5 μm đến 100 μm , hoặc từ 5 μm đến 80 μm , hoặc từ 5 μm đến 75 μm , hoặc từ 5 μm đến 70 μm , hoặc từ 5 μm đến 65 μm , hoặc từ 5 μm đến 60 μm , hoặc từ 5 μm đến 55 μm , hoặc từ 5 μm đến 50 μm , hoặc từ 5 μm đến 45 μm , hoặc từ 5 μm đến 40 μm , hoặc từ 5 μm đến 35 μm , hoặc từ 5 μm đến 30 μm , hoặc từ 5 μm đến 25 μm , hoặc từ 5 μm đến 20 μm , từ 5 μm đến 15 μm , hoặc từ 5 μm đến 10 μm , hoặc các hạt này có d^{50} nằm trong khoảng từ 50 μm đến 125 μm , hoặc từ 50 μm đến 100 μm hoặc từ 50 μm đến 75 μm .

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ d^{50} có nghĩa thông thường như đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực và có thể được đo bằng các kỹ thuật đo cỡ hạt đã biết trong lĩnh vực như, ví dụ, cất phân đoạn dòng trường sa lắng, phép nghiên cứu phổ kết hợp photon, nhiễu xạ laze hoặc tách ly tâm dạng đĩa. D^{50} được đề cập trong

bản mô tả này có thể liên quan đến phân bố của các hạt theo thể tích. Trong trường hợp đó, thuật ngữ " d^{50} bằng 50 μm " có nghĩa là ít nhất là 50% các hạt có cỡ hạt (theo thể tích hoặc đường kính của hình cầu tương đương) nhỏ hơn 50 μm . Theo cách tương tự, cỡ hạt d^{50} có thể liên quan đến phân bố của các hạt theo số lượng. Trong trường hợp đó, thuật ngữ " d^{50} bằng 50 μm " có nghĩa là ít nhất là 50% các hạt theo số lượng có cỡ hạt (theo số lượng) nhỏ hơn 50 μm . Cụ thể là, d^{50} được đề cập trong bản mô tả này là phân bố của các hạt theo thể tích, cụ thể là được đo trên thiết bị Malvern Mastersizer 2000.

Cỡ hạt có thể là yếu tố quan trọng xác định tốc độ dập viên, các lực phun, độ chảy và dẫn đến khả năng sản xuất trên quy mô lớn của dược phẩm cụ thể, và chất lượng của sản phẩm cuối cùng.

Lượng chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng, khoảng từ 0,1 đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1 đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1 đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1 đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1 đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế, cụ thể là viên nang và/hoặc viên nén, có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng (chất mang dược dụng) như chất gây rã, chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất đệm, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm đặc, chất tạo ngọt, chất điều vị, thuốc nhuộm, chất bảo quản và các chất tương tự. Một số tá dược có thể có nhiều tác dụng.

Chất gây rã thích hợp là chất có hệ số giãn nở lớn. Ví dụ của nó là polyme liên kết ngang ưa nước, không tan hoặc ít tan trong nước như crospovidon (polyvinylpyrrolidon liên kết ngang) và natri croscarmelloza (natri carboxymethylxenluloza liên kết ngang). Lượng chất gây rã trong các viên nén theo sáng chế có thể tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng và tốt hơn là khoảng từ khoảng 2,5 đến 7% khối lượng/khối lượng, cụ thể là khoảng từ khoảng 2,5 đến 5% khối lượng/khối lượng. Do

chất gây rã về bản chất tạo ra chế phẩm giải phóng kéo dài khi sử dụng theo khối, nên tốt hơn nếu pha chúng với chất trơ được gọi là chất pha loãng hoặc chất độn.

Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng làm chất pha loãng hoặc chất độn. Ví dụ là lactoza monohydrat, lactoza khan, sucroza, dextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột, xenluloza (ví dụ xenluloza vi tinh thể (Avicel™), xenluloza vi tinh thể đã silic hóa), diaxit canxi phosphat đã dihydrat hoặc khan, và các chất khác đã biết trong lĩnh vực, và hỗn hợp của chúng (ví dụ hỗn hợp sấy phun của lactoza monohydrat (75%) với xenluloza vi tinh thể (25%) mà có bán trên thị trường dưới dạng Microcelac™). Được ưu tiên là xenluloza vi tinh thể và mannitol. Tổng lượng chất pha loãng hoặc chất độn trong dược phẩm theo sáng chế có thể tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 20% đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 55% đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 70% đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 80% đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 85% đến khoảng 95%.

Chất bôi trơn và chất gây trượt có thể được sử dụng trong quá trình sản xuất của các dạng liều lượng nhất định, và thông thường sẽ được sử dụng khi sản xuất viên nén. Ví dụ về chất bôi trơn và chất gây trượt là dầu thực vật được hydro hóa, ví dụ dầu hạt bông được hydro hóa, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, silic dioxit dạng keo, talc silic dioxit khan dạng keo, hỗn hợp của chúng, và các chất khác đã biết trong lĩnh vực. Chất bôi trơn đáng quan tâm là magie stearat, và hỗn hợp của magie stearat với silic dioxit dạng keo, magie stearat được ưu tiên. Chất gây trượt được ưu tiên là silic dioxit khan dạng keo.

Nếu có mặt, chất gây trượt thường chứa từ 0,2 đến 7,0% khối lượng/khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm, cụ thể là từ 0,5 đến 1,5% khối lượng/khối lượng, cụ thể hơn là từ 1 đến 1,5% khối lượng/khối lượng.

Nếu có mặt, chất bôi trơn thường chứa từ 0,2 đến 7,0% khối lượng/khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm, cụ thể là từ 0,2 đến 2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0,5 đến 2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0,5 đến 1,75% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0,5 đến 1,5% khối lượng/khối lượng.

Chất kết dính có thể tùy ý được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Chất kết dính thích hợp là polyme hòa tan trong nước, như alkylxenluloza như metylxenluloza; hydroxyalkylxenluloza như hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và hydroxybutylxenluloza; hydroxyalkyl alkylxenluloza như hydroxy etyl metylxenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza ; carboxyalkylxenluloza như carboxymetylxenluloza; muối kim loại kiềm của carboxyalkylxenluloza như natri carboxymetylxenluloza; carboxyalkylalkylxenluloza như carboxymetyletylxenluloza; carboxyalkylxenluloza este; tinh bột; pectin như natri carboxymetylamylopectin; chất dẫn xuất chitin như chitosan ; di-, oligo- và polysacarit như trehaloza, xyclodextrin và dẫn xuất của chúng, axit alginic, kim loại kiềm và muối amoni của chúng, carrageenan, galactomannan, nhựa tragacan, thạch agar, gôm arabic, gôm guar và gôm xanthan; axit polyacrylic và muối của chúng; axit polymetacrylic, muối và este của nó, metacrylat copolyme; polyvinylpyrrolidon (PVP), polyvinylrượu (PVA) và copolyme của chúng, ví dụ PVP-VA. Tốt hơn là, polyme hòa tan trong nước là hydroxyalkyl alkylxenluloza, ví dụ như hydroxypropylmetyl xenluloza, ví dụ hydroxypropylmetyl xenluloza 15 cps.

Các tá dược khác như chất tạo màu và chất mang màu cũng có thể được bổ sung vào dược phẩm theo sáng chế. Chất tạo màu và chất mang màu bao gồm titan dioxit và thuốc nhuộm thích hợp cho thực phẩm. Chất tạo màu hoặc chất mang màu là thành phần tùy ý trong chế phẩm theo sáng chế, nhưng khi sử dụng chất tạo màu có thể có lượng lên đến 3,5% khối lượng/khối lượng trên cơ sở tổng khối lượng dược phẩm.

Chất điều chỉnh hương vị tùy ý có mặt trong dược phẩm và có thể được chọn từ tinh dầu tạo hương vị tổng hợp và chất thơm điều vị hoặc tinh dầu tự nhiên, sản phẩm chiết từ lá cây, hoa, củ quả v.v. và hỗn hợp của chúng. Các chất này có thể bao gồm tinh dầu quế, tinh dầu lộc đề, tinh dầu bạc hà, tinh dầu nguyệt quế, tinh dầu hồi hương, tinh dầu eucalyptol, xạ hương. Cũng được dùng làm chất điều chỉnh hương vị là vani, tinh dầu họ cam quýt, bao gồm chanh, cam, nho, chanh lá cam và hạt bưởi, và tinh dầu trái cây, bao gồm táo, chuối, lê, đào, dâu, mâm xôi, anh đào, mận, dứa, mơ v.v. Lượng chất điều chỉnh hương vị có thể tùy thuộc vào số yếu tố chứa tác dụng cảm quan mong muốn. Thông thường chất điều chỉnh hương vị sẽ có lượng từ khoảng 0% đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng).

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình bào chế được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ở dạng viên nén hoặc viên nang, được đặc trưng bởi việc trộn chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, và N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, với chất mang được dụng và dập hỗn hợp này thành các viên nén hoặc điền đầy hỗn hợp này vào các viên nang.

Để bào chế được phẩm theo sáng chế, N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, làm thành phần được tính, chất tẩy tạp formaldehyt, cụ thể là meglumin, được kết hợp vào trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được dụng, chất mang này có thể có nhiều dạng như được mô tả trong bản mô tả này.

Đặc biệt có lợi nếu bào chế được phẩm nêu trên ở dạng đơn vị liều lượng để dễ sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Dạng đơn vị liều lượng như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các đơn vị rời rạc thích hợp như các liều lượng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa hàm lượng thành phần hoạt tính định trước, tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn, kết hợp với chất mang được cần thiết. Ví dụ về các dạng đơn vị liều lượng là các viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, bánh, dung dịch tiêm hoặc huyền phù, thìa cà phê đầy, thìa xúp đầy và dạng tương tự, và tổ hợp được phân ly của chúng. Các dạng được ưu tiên là các viên nén và viên nang.

Theo một khía cạnh của sáng chế, N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng thông qua được phẩm theo sáng chế với lượng đủ để tạo ra hoạt tính chống bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này chứa muối được dụng của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, cụ thể là N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin hydroclorua.

Sáng chế cũng đề cập đến bao gói được phẩm thích hợp để bán trên thị trường bao gồm vật chứa, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, và cùng với hướng dẫn sử dụng trên bao gói này.

Vật chứa chứa được phẩm theo sáng chế, ví dụ bình, tùy ý chứa chất hút ẩm. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vật chứa chứa được phẩm theo sáng chế, ví dụ bình, không chứa chất hút ẩm. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vật chứa là bình HDPE. Vật chứa chứa được phẩm theo sáng chế tốt hơn là chứa hoặc gồm vật liệu không có formaldehyt, ví dụ như màng mỏng nhôm không có formaldehyt, ví dụ đối với vĩ nhựa, ví dụ PVC với vĩ nhựa lá nhôm không có aldehyt hoặc Aclar[®] với vĩ nhựa lá nhôm không có aldehyt.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vật chứa là vật chứa kháng trẻ, ví dụ bình có nút kháng trẻ hoặc vĩ nhựa có túi kháng trẻ.

Thuật ngữ "khoảng" như được sử dụng trong bản mô tả này có liên quan với giá trị số có nghĩa thông thường của nó trong ngữ cảnh của giá trị số. Nơi mà cần từ "khoảng" có thể được thế bằng giá trị số $\pm 10\%$, hoặc $\pm 5\%$, hoặc $\pm 2\%$, hoặc $\pm 1\%$. Tất cả tài liệu được viện dẫn được đưa vào đây toàn bộ.

Muối hoặc solvat được dụng

Các dạng muối của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin hoặc của 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, thường là muối được dụng, và ví dụ về muối được dụng được bàn luận trong tài liệu Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ bằng phương pháp hóa học thông thường như phương pháp được mô tả trong *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth

(Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Muối này thường có thể được bào chế bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của chúng; môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril thường được sử dụng. Muối có thể tồn tại dưới dạng muối bậc một hoặc bậc hai tùy thuộc vào pKa của axit mà muối được tạo thành từ đó.

Muối cộng axit có thể được tạo thành bởi nhiều axit, cả vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối được tạo thành bởi axit được chọn từ nhóm gồm axit axetic, 2,2-dicloaxetic, adipic, alginic, ascorbic (ví dụ L-ascorbic), L-aspartic, benzensulphonic, benzoic, 4-axetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulphonic, (+)-(15)-camphor-10-sulphonic, capric, caproic, caprylic, xinamic, xitric, xyclamic, dodexylsulphuric, etan-1,2-disulphonic, etansulphonic, 2-hydroxyetansulphonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (ví dụ D-glucuronic), glutamic (ví dụ L-glutamic), α -oxoglutaric, glycolic, hippuric, hydrobromic, clohydric, hydriodic, isethionic, lactic (ví dụ (+)-L-lactic, ($\pm$)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, ($\pm$)-DL-mandelic, metansulphonic, naphtalensulphonic (ví dụ naphtalen-2-sulphonic), naphtalen-1,5-disulphonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, L-pyroglutamic, pyruvic, salixylic, 4-amin-salixylic, sebaxic, stearic, suxinic, sulphuric, tannic, (+)-L-tartaric, thioxyanic, toluensulphonic (ví dụ / toluensulphonic), undexylenic và valeric, cũng như axit amin đã axyl hóa và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm muối cụ thể gồm muối được tạo thành từ axit axetic, clohydric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulphuric, xitric, lactic, suxinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzensulphonic, toluensulphonic, metansulphonic (mesylat), etansulphonic, naphtalensulphonic, valeric, axetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic và lactobionic. Nhóm muối cộng axit khác bao gồm muối được tạo thành từ axit axetic, adipic, ascorbic, aspartic, xitric, DL-Lactic, fumaric, gluconic, glucuronic, hippuric, clohydric, glutamic, DL-malic, metansulphonic, sebaxic, stearic, suxinic và tartaric.

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin hoặc muối của nó, và 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin hoặc muối của nó, có thể tạo thành solvat, ví dụ với nước (tức là, hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là kết hợp vật lý của các hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Kết hợp vật lý bao gồm việc chuyển hóa độ của liên kết ion và cộng hóa trị, gồm liên kết hydro. Trong trường hợp nhất định solvat sẽ có khả năng tách, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào trong mạng tinh thể của tinh thể rắn. Thuật ngữ "solvat" được dự tính là gồm cả các solvat pha dung dịch và có thể tách ra. Ví dụ không giới hạn về solvat thích hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và dạng tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra ảnh hưởng sinh học khi chúng có mặt trong dung dịch.

Solvat đã được biết đến trong hóa dược. Chúng có thể quan trọng với quy trình để bào chế chất (ví dụ liên quan đến việc tinh chế chúng, bảo quản chất (ví dụ độ ổn định của nó) và dễ vận chuyển chất và thường được tạo thành dưới dạng một phần của giai đoạn tách hoặc tinh chế của tổng hợp hóa học. Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực có thể xác định bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn và đã sử dụng lâu dài xem liệu hydrat hoặc solvat khác có được tạo thành hay không bằng điều kiện tách hoặc điều kiện tinh chế được sử dụng để bào chế hợp chất đã cho. Ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng (TGA), phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), tinh thể học tia X (ví dụ tinh thể học tia X chỉ có tinh thể hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR trạng thái rắn (SS-NMR, còn được biết là NMR hạt nhân rắn hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật này là một phần của bộ dụng cụ phân tích tiêu chuẩn của các nhà hóa học NMR, IR, HPLC và MS. Ngoài ra người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể cân nhắc hình thành solvat sử dụng điều kiện kết tinh bao gồm một lượng dung môi cần thiết cho solvat cụ thể. Sau đó các phương pháp tiêu chuẩn đã mô tả ở trên, có thể được sử dụng để xác định xem liệu solvat có được tạo thành hay không. Phức chất bất kỳ (ví dụ phức chất thành phần lồng nhau hoặc hợp chất thể bao với hợp chất như cyclodextrin, hoặc phức chất với kim loại) của hợp chất cũng được bao gồm.

Ngoài ra, N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, hoặc 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, có thể có một hoặc nhiều dạng (tinh thể) đa hình hoặc vô định hình và như vậy được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, hoặc 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, bao gồm hợp chất có một hoặc nhiều thể đồng vị, và tham khảo nguyên tố cụ thể bao gồm trong phạm vi của nó tất cả đồng vị của nguyên tố. Ví dụ, tham khảo hydro bao gồm trong phạm vi của nó 1H , 2H (D), và 3H (T). Tương tự, tham khảo cacbon và oxy lần lượt bao gồm trong phạm vi của chúng ^{12}C , ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O . Các đồng vị có thể là có tính phóng xạ hoặc không có tính phóng xạ. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất không chứa đồng vị có tính phóng xạ. Hợp chất này được ưu tiên cho sử dụng trị liệu. Theo phương án khác, tuy nhiên, hợp chất có thể chứa một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ. Hợp chất chứa đồng vị phóng xạ này có thể được dùng trong ngữ cảnh chẩn đoán bệnh.

Protein Tyrosin Kinaza (PTK)

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó ức chế hoặc điều chỉnh hoạt tính của tyrosin kinaza nhất định, và vì vậy được phẩm theo sáng chế sẽ được dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt là điều trị, trạng thái hoặc tình trạng bệnh qua trung gian là tyrosin kinaza này, cụ thể là FGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi).

FGFR

Họ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF) của thụ thể protein tyrosin kinaza (PTK) điều chỉnh một loạt các chức năng sinh lý bao gồm phân bào, chữa lành vết thương, biệt hóa tế bào và hình thành mạch, và phát triển. Cả sự tăng trưởng tế bào bình thường và

ác tính cũng như sự tăng sinh đều bị ảnh hưởng bởi các thay đổi về nồng độ FGF cục bộ, phân tử tín hiệu ngoại bào hoạt động như yếu tố tiết tố cũng như cận tiết tố. Tín hiệu FGF tiết tố có thể đặc biệt quan trọng trong quá trình tiến triển của bệnh ung thư phụ thuộc vào hormon steroid đến trạng thái độc lập hormon. FGF và thụ thể của chúng được biểu hiện ở mức tăng trong một số mô và các dòng tế bào và quá biểu hiện được cho là góp phần vào kiểu hình ác tính. Ngoài ra, số lượng gen gây bệnh ung thư là chất đồng đẳng của các gen mã hoá thụ thể yếu tố tăng trưởng, và có tiềm năng cho sự hoạt hóa độ sai lệch của tín hiệu phụ thuộc vào FGF trong bệnh ung thư tuyến tụy ở người (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125: 1(105-117); Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

Hai thành phần nguyên mẫu là yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có tính axit (aFGF hoặc FGF1) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF hoặc FGF2), và cho đến nay, ít nhất là hai mươi thành phần họ FGF khác biệt đã được nhận biết. Đáp ứng tế bào với FGF được truyền qua bốn loại thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) protein tyrosin-kinaza xuyên màng ái lực cao được đánh số từ 1 đến 4 (FGFR1 đến FGFR4).

Sự phá hủy của con đường FGFR1 ảnh hưởng sự tăng sinh tế bào khối u vì kinaza này được hoạt hóa trong nhiều loại u ngoài việc tăng sinh tế bào màng. Sự quá biểu hiện và sự hoạt hóa của FGFR1 trong mạch máu liên quan đến u đã gợi ý một vai trò cho các phân tử này trong sự hình thành mạch u.

Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy liên kết giữa biểu hiện FGFR1 và tình trạng nội u ung thư trong bệnh ung thư biểu mô tuyến kinh điển (CLC). CLC chiếm từ 10 đến 15% trên tổng số bệnh ung thư vú và, nói chung, thiếu biểu hiện p53 và Her2 trong khi giữ lại biểu hiện của thụ thể kích dục tố nữ tính. Sự khuếch đại gen của 8p12-pl 1.2 đã được chứng minh trong ~50% trường hợp CLC và điều này đã được thể hiện là được liên kết với biểu hiện tăng của FGFR1. Nghiên cứu sơ bộ với siRNA trực tiếp kháng FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, đã thể hiện dòng tế bào chứa chấp sự khuếch đại này đặc biệt dễ ức chế con đường tín hiệu này. Bệnh ung thư mô liên kết (RMS) là bệnh ung thư mô liên kết mô mềm ở trẻ em thông thường nhất có thể là kết quả từ sự tăng sinh và biệt hóa bất thường trong quá trình hình thành xương. FGFR1 được quá biểu hiện trong u ung thư mô

liên kết ban đầu và kết hợp với sự giảm methyl hóa của đảo 5' CpG và biểu hiện bất thường của các gene AKT1, NOG, và BMP4. FGFR1 cũng đã được liên kết bệnh ung thư phổi tế bào vảy, bệnh ung thư kết trực tràng, u nguyên bào đệm, u não tế bào hình sao, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u ác tính, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 có ái lực cao đối với các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi axit và/hoặc bazơ, cũng như phối tử yếu tố tăng trưởng tế bào sừng. Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 cũng lan truyền tác dụng gây xương có tiềm năng của FGF trong quá trình tăng trưởng và biệt hóa nguyên bào xương. Các đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2, dẫn đến sự thay đổi chức năng phức tạp, đã được cho thấy gây ra làm cứng xương sọ (tật hẹp sọ) bất thường, hàm ý vai trò chính của tín hiệu FGFR trong sự hình thành xương nội mạc. Ví dụ, trong hội chứng Apert (AP), được đặc trưng bởi sự xơ hóa đầu sọ sớm, hầu hết các trường hợp đều kết hợp với đột biến điểm tạo ra tăng chức năng trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2. Ngoài ra, đột biến ở bệnh nhân có chứng sảy thai đồng hợp chứng cho thấy số lượng đột biến FGFR2 tái diễn chiếm dạng nghiêm trọng hội chứng Pfeiffer. Đột biến FGFR2 cụ thể bao gồm W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R trong FGFR2.

Một số tính bất thường nghiêm trọng trong sự phát triển xương người, bao gồm các hội chứng Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson đa gyrata, và Pfeiffer được kết hợp với sự xuất hiện của đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2. Hầu hết, nếu không phải tất cả, trường hợp hội chứng Pfeiffer (PS) cũng do đột biến mới của gen thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2, và gần đây nó cho thấy sự đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 phá vỡ một trong các nguyên tắc chính quy định đặc hiệu phối tử. Cụ thể, hai dạng khớp nối đột biến của thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, FGFR2c và FGFR2b, đã có được khả năng liên kết và được hoạt hóa bởi các phối tử FGF không điển hình. Sự mất đi đặc tính phối tử dẫn đến độ sai lệch tín hiệu và gợi ý rằng kiểu hình của hội chứng bệnh này thu được từ sự hoạt hóa phụ thuộc vào phối tử lệch vị trí của thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2.

Sai lệch di truyền của thụ thể tyrosin kinaza FGFR3 như sự hoán vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến thụ thể FGFR3 được biểu hiện hoặc được không điều tiết một cách lệch vị trí, hoạt tính cấu thành. Các tính bất thường này được liên kết đến tập hợp con của đa u tủy xương và trong bàng quang, tế bào gan, bệnh ung thư tế bào vảy ở khoang miệng và bệnh ung thư cổ tử cung. Theo đó, chất ức chế FGFR3 sẽ được dùng trong điều trị đa u tủy xương, bệnh ung thư bàng quang và cổ tử cung. FGFR3 cũng được quá biểu hiện trong bệnh ung thư bàng quang, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang xâm lấn. FGFR3 thường được hoạt hóa bởi đột biến ở bệnh ung thư biểu mô thượng thận (UC). Biểu hiện tăng kết hợp với đột biến (85% u đột biến đã thể hiện biểu hiện mức cao) nhưng còn >42% u không có đột biến phát hiện đã thể hiện sự quá biểu hiện, bao gồm nhiều u xâm lấn cơ. FGFR3 cũng được liên kết với bệnh ung thư nội mạc tử cung và tuyến giáp.

Sự quá biểu hiện của FGFR4 đã được liên kết với sự chẩn đoán kém trong cả bệnh ung thư tiền liệt tuyến và tuyến giáp. Ngoài hiện tượng đa hình hạt nhân (Gly388Arg) có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi, vú, ruột kết, gan (HCC) và tiền liệt tuyến tăng. Ngoài ra, dạng cắt ngắn của FGFR4 (chứa miền kinaza) cũng đã được phát hiện có ở 40% khối u tuyến yên nhưng không có mặt trong mô bình thường. Sự quá biểu hiện FGFR4 đã được quan sát trong khối u gan, ruột già và phổi. FGFR4 đã được liên quan đến bệnh ung thư trực tràng và gan nơi mà biểu hiện của phối tử FGF19 thường tăng lên. FGFR4 cũng được liên kết với u não tế bào hình sao, bệnh ung thư mô liên kết.

Tình trạng xơ hóa là vấn đề y tế chính kết quả từ sự tích tụ bất thường hoặc quá nhiều mô sợi. Điều này xảy ra ở nhiều bệnh, bao gồm xơ gan, viêm thận cầu thận, xơ phổi, xơ hóa toàn thân, viêm khớp dạng thấp, cũng như tiến triển tự nhiên chữa vết thương. Các cơ chế xơ hóa bệnh lý không được hiểu đầy đủ nhưng được cho là kết quả từ hoạt động của các xytokin khác nhau (bao gồm yếu tố hoại tử u (TNF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF's), yếu tố tăng trưởng của tiểu cầu (PDGF) và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta. (TGF β) tham gia vào sự tăng sinh nguyên bào sợi và sự lắng đọng của protein ma trận ngoại bào (chứa collagen và fibronectin). Điều này dẫn đến thay đổi cấu trúc mô và chức năng và bệnh lý tiếp theo.

Một số nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh sự điều chỉnh của các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi trong các mô hình tiền lâm sàng của xơ phổi. TGF β 1 và PDGF đã được báo cáo là có liên quan đến quy trình xơ hóa và ấn phẩm được xuất bản khác cho thấy độ cao của FGF và hậu quả tăng trong sự tăng sinh nguyên bào sợi, có thể đáp ứng tăng TGF β 1. Lợi ích trị liệu tiềm năng của việc nhắm mục tiêu cơ chế hóa xơ trong điều kiện như xơ phổi tự phát (IPF) được đề xuất bởi tác dụng lâm sàng đã được báo cáo của chất chống hóa xơ pirfenidon. Chứng xơ phổi tự phát (còn gọi là viêm xơ phế nang vô căn) là tình trạng tiến triển liên quan đến sẹo ở phổi. Dần dần, túi khí của phổi được thế bởi mô hóa xơ, trở nên dày hơn, gây ra mất không thuận nghịch khả năng của mô để chuyển oxy vào dòng máu. Các triệu chứng của bệnh bao gồm thở hụt hơi, ho khan mạn tính, mệt mỏi, đau ngực và ăn mất ngon dẫn đến sụt cân nhanh. Tình trạng này rất nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong khoảng 50% sau 5 năm.

Như vậy, dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng để tạo ra phương tiện ngăn ngừa sự tăng trưởng hoặc gây ra sự tự chết theo chu trình của tế bào trong khối u, cụ thể bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Vì vậy dự đoán rằng dược phẩm theo sáng chế sẽ chứng minh hữu ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Cụ thể là khối u với các đột biến kích hoạt thụ thể tyrosin kinaza hoặc tăng thụ thể tyrosin kinaza lên có thể đặc biệt dễ với các chất ức chế. Bệnh nhân với kích hoạt các đột biến của bất kỳ isoform của RTK cụ thể được bàn luận trong bản mô tả này cũng có thể tìm thấy điều trị với dược phẩm theo sáng chế đặc biệt có lợi cho trường hợp bệnh nhân có u, ví dụ u bàng quang hoặc não, với chuyển vị FGFR3-TACC3.

Hoạt tính sinh học và sử dụng trị liệu

Dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian là các kinaza. Tham chiếu đến ngăn ngừa hoặc phòng ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh như bệnh ung thư bao gồm trong phạm vi của chúng giảm bớt hoặc giảm tỷ lệ bệnh ung thư.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều chỉnh", như được áp dụng cho hoạt tính của kinaza, được dự tính là xác định thay đổi về mức độ hoạt tính sinh học của protein kinaza. Do đó, điều chỉnh gồm thay đổi sinh lý mà tác dụng tăng hoặc giảm

trong hoạt tính protein kinaza. Trong trường hợp thứ hai, sự điều chỉnh có thể được mô tả dưới dạng "ức chế". Sự điều chỉnh có thể phát sinh trực tiếp hay gián tiếp, và có thể qua trung gian bởi bất kỳ cơ chế và ở bất kỳ mức sinh lý nào, bao gồm ví dụ ở mức độ biểu hiện gen (bao gồm ví dụ sao chép, dịch và/hoặc sửa đổi sau dịch), ở mức biểu hiện của các gen mã hóa nguyên tố quy định tác động trực tiếp hoặc gián tiếp vào mức hoạt tính kinaza. Do đó, điều chỉnh có thể ngụ ý nâng/bỏ biểu hiện hoặc quá hoặc dưới biểu hiện của kinaza, bao gồm sự khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen) và/hoặc tăng hoặc giảm biểu hiện bằng tác dụng phiên mã, cũng như tăng (hoặc giảm) hoạt tính và (giảm) hoạt hóa của (các) protein kinaza (bao gồm (giảm) hoạt hóa) bởi (các) đột biến. Các thuật ngữ "được điều chỉnh", "đang điều chỉnh" và "điều chỉnh" sẽ được diễn giải theo đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "qua trung gian", ví dụ như được sử dụng kết hợp với kinaza như được mô tả trong bản mô tả này (và áp dụng ví dụ vào các quy trình sinh lý học, bệnh, trạng thái, tình trạng bệnh, trị liệu học, điều trị hoặc can thiệp khác nhau) được dự tính là vận hành hạn chế sao cho các quy trình, bệnh, trạng thái, tình trạng bệnh, điều trị và can thiệp khác nhau mà sử dụng thuật ngữ này là các trường hợp trong đó kinaza đóng vai trò sinh học. Trong trường hợp thuật ngữ này sử dụng cho bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh, vai trò sinh học của kinaza có thể trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần và/hoặc đủ cho sự biểu hiện của triệu chứng của bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh (hoặc nguyên nhân hoặc tiến triển bệnh). Vì vậy, hoạt tính kinaza (và cụ thể là mức độ sai lệch của hoạt tính kinaza, ví dụ sự quá biểu hiện kinaza) không nhất thiết là nguyên nhân gần nhất của bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh: thay vào đó, nó được dự tính là bệnh qua trung gian kinaza, trạng thái hoặc tình trạng bệnh bao gồm các dạng có nguyên nhân nhiều yếu tố và tiến triển phức tạp trong đó kinaza đang thảo luận chỉ liên quan một phần. Trong trường hợp thuật ngữ này được dùng cho điều trị, phòng ngừa hoặc can thiệp, vai trò của kinaza có thể trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần và/hoặc đủ cho hoạt động của điều trị, phòng ngừa hoặc kết quả của can thiệp. Vì vậy, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kinaza bao gồm phát triển tính chịu thuốc bệnh ung thư cụ thể hoặc điều trị bất kỳ.

Vì vậy, ví dụ, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để giảm nhẹ hoặc giảm tỷ lệ bệnh ung thư.

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó ức chế hoặc điều chỉnh hoạt tính của protein tyrosin kinaza nhất định, cụ thể là FGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi). Nó là chất ức chế pan-FGFR có chọn lọc (chất ức chế FGFR1, 2, 3 và 4).

Theo hệ quả của hoạt tính trong bào chế hoặc ức chế FGFR bằng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, được phẩm theo sáng chế sẽ được dùng để tạo ra phương tiện ngăn ngừa sự tăng trưởng hoặc gây ra sự tự chết theo chu trình của tế bào của sự tạo u, cụ thể bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Vì vậy dự đoán rằng được phẩm theo sáng chế sẽ chứng minh hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Ngoài ra, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh trong đó có rối loạn tăng sinh, tự chết theo chu trình của tế bào hoặc biệt hóa.

Các khối u đặc biệt có đột biến hoạt hóa hoặc điều chỉnh quy mô hoặc quá biểu hiện của bất kỳ isoform của FGFR như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 có thể đặc biệt nhạy với được phẩm theo sáng chế và vì vậy bệnh nhân như được bàn luận trong bản mô tả có các khối u đặc biệt này cũng có thể đặc biệt có lợi nếu điều trị bằng được phẩm theo sáng chế. Có thể ưu tiên điều trị liên quan đến hoặc hướng vào dạng đột biến của một trong các thụ thể tyrosin kinaza, như được bàn luận trong bản mô tả này. Chẩn đoán u có các đột biến này có thể được thực hiện sử dụng các kỹ thuật đã biết bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực và như được mô tả trong bản mô tả này như RTPCR và FISH.

Ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị (hoặc được ức chế) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư, ví dụ bệnh ung thư bàng quang, vú, ruột già (ví dụ bệnh ung thư kết trực tràng như bệnh ung thư biểu mô ruột già và u tuyến ruột), thận, u xơ tử cung, tử cung, biểu bì, gan, phổi (ví dụ u tuyến tụy, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào vảy), thực quản, đầu và cổ, túi mật, buồng trứng, tuyến tụy (ví dụ bệnh ung thư tuyến tụy ngoại lai), dạ dày, bệnh ung thư dạ dày-ruột non (còn được biết là dạ dày) (ví dụ khối u hạch tiêu hóa), cổ tử cung, nội mạc tử cung, tuyến giáp, tiền liệt tuyến, hoặc da (ví dụ caxinom tế bào vảy hoặc protuberans

sacom xơ da); bệnh ung thư tuyến yên, khối u tạo máu của dòng bạch huyết, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh ung thư hạch bạch huyết tế bào B (ví dụ bệnh ung thư hạch bạch huyết tế bào B khuếch tán rộng), bệnh ung thư hạch bạch huyết tế bào T, bệnh ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, bệnh ung thư hạch bạch huyết không phải Hodgkin, bệnh ung thư hạch bạch huyết tế bào tóc, hoặc bệnh ung thư hạch bạch huyết Burkett; khối u tạo huyết khối của dòng tủy, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu cấp tính và mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CMML), rối loạn tăng sinh tủy xương, hội chứng tăng sinh tủy xương, hội chứng thần kinh cơ, hoặc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; đa u tủy xương; bệnh ung thư tuyến giáp; bệnh ung thư tế bào gan, khối u có nguồn gốc trung vị (ví dụ sacom của Ewing), ví dụ sacom xơ hoặc bệnh ung thư mô liên kết; khối u của hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi, ví dụ u não tế bào hình sao, u nang thần kinh, u xơ (như u nguyên bào đệm đa dạng) hoặc u nang; u hắc tố; bệnh ung thư tinh hoàn; bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy; u xương ác tính; chứng khô da sắc tố; bệnh nang da; bệnh ung thư tuyến giáp; hay sacom của Kaposi. Cụ thể là, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng, u nguyên bào đệm, u não tế bào hình sao, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u ác tính, bệnh ung thư đầu cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư cổ tử cung, đa u tủy xương, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thành tiết, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư tuyến yên.

Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) gồm NSCLC giai đoạn nguy kịch và dai dẳng.

Các bệnh ung thư nhất định kháng với việc điều trị bằng thuốc cụ thể. Điều này có thể do loại u hoặc có thể phát sinh do điều trị bằng hợp chất. Về vấn đề này, tham chiếu đến đa u tủy xương bao gồm đa u tủy xương nhạy với bortezomib hoặc đa u tủy xương dai dẳng. Tương tự, tham chiếu đến bệnh bạch cầu mạn tính di căn bao gồm bệnh bạch cầu mạn tính di căn nhạy với imitanib và bệnh bạch cầu mạn tính dai dẳng. Bệnh bạch cầu mạn tính còn được biết như bệnh bạch cầu tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính hoặc CML. Tương tự, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, còn được gọi là bệnh bạch cầu tủy xương

cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu không lympho bào cấp tính hoặc AML.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh tạo máu của sự tăng sinh tế bào bất thường xem liệu tiền ác tính hoặc ổn định hay không như bệnh tăng sinh tủy. Bệnh tăng sinh tủy ("MPD"s) là nhóm bệnh của tủy xương, trong đó các tế bào thừa được tạo ra. Chúng liên quan đến, và có thể tiến triển thành hội chứng rối loạn sinh tủy. Bệnh tăng sinh tủy bao gồm bệnh đa u xơ, thiếu máu cục bộ thiết yếu và xơ hóa tủy xương sơ khởi. Rối loạn huyết học khác là hội chứng tăng tính ưa eosin. Bệnh tăng sinh tế bào lymphô tế bào T bao gồm các bệnh bắt nguồn từ tế bào tiêu diệt tự nhiên.

Ngoài ra dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư dạ dày-ruột non (còn được biết như dạ dày) ví dụ khối u hạch tiêu hóa. Bệnh ung thư dạ dày-ruột non đề cập đến tình trạng ác tính của dải dạ dày-ruột non, bao gồm thực quản, dạ dày, gan, hệ mật, tuyến tụy, ruột và hậu môn.

Vì vậy, trong dược phẩm, sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế này để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm tăng trưởng tế bào bất thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm bất thường tăng trưởng tế bào theo một phương án là bệnh ung thư.

Tập con cụ thể của bệnh ung thư bao gồm đa u tủy xương, bệnh ung thư bàng quang, cổ tử cung, tiền liệt tuyến, tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, vú, và ruột già.

Tập con khác của bệnh ung thư bao gồm đa u tủy xương, bàng quang, tế bào gan, bệnh ung thư tế bào vảy ở khoang miệng và bệnh ung thư cổ tử cung.

Tập con khác của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư tế bào gan có sự khuếch đại hoặc quá biểu hiện FGF19. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư tế bào gan ở bệnh nhân có sự khuếch đại hoặc quá biểu hiện FGF19 bao gồm việc cho bệnh nhân này sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Tập con của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đường mật, cụ thể là bệnh ung thư đường mật có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm NSCLC nguy kịch hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng

trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là NSCLC nguy kịch hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là bệnh ung thư biểu mô đường niệu có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Tập con của bệnh ung thư bao gồm sarcoma, ví dụ bệnh ung thư mô liên kết, cụ thể là sarcoma, ví dụ bệnh ung thư mô liên kết, có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Dược phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú cụ thể là bệnh ung thư biểu mô cổ điển (CLC).

Vì hợp chất trong dược phẩm theo sáng chế có hoạt tính FGFR4 dược phẩm theo sáng chế cũng sẽ được dùng trong điều trị tiền liệt tuyến hay bệnh ung thư tuyến yên, hoặc chúng sẽ được dùng trong điều trị bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư gan (HCC; bệnh ung thư tế bào gan) hoặc bệnh ung thư phổi.

Cụ thể là được phẩm theo sáng chế, được dùng trong điều trị đa u tủy xương, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư kết trực tràng, và bệnh ung thư tế bào vảy ở khoang miệng.

Tập con khác của bệnh ung thư là đa u tủy xương, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết trực tràng và bệnh ung thư tuyến giáp.

Cụ thể là được phẩm theo sáng chế được dùng trong điều trị đa u tủy xương (cụ thể là đa u tủy xương có chuyển vị t(4; 14) hoặc quá biểu hiện FGFR3), bệnh ung thư tiền liệt tuyến (bệnh ung thư tuyến tiền liệt dai dẳng do hormon), bệnh ung thư nội mạc tử cung (cụ thể là u nội mạc tử cung có đột biến hoạt hóa trong FGFR2) và bệnh ung thư vú (cụ thể là bệnh ung thư vú tiểu thùy).

Cụ thể là được phẩm theo sáng chế được dùng trong điều trị bệnh ung thư tiểu thùy như CLC (caxinom tiểu thùy cổ điển).

Vì hợp chất trong được phẩm theo sáng chế có hoạt tính chống lại FGFR3 được phẩm theo sáng chế sẽ được dùng trong điều trị đa u tủy xương và bệnh ung thư bàng quang.

Cụ thể là, được phẩm theo sáng chế có hoạt tính chống lại u có chuyển vị FGFR3-TACC3, cụ thể là u bàng quang hoặc não hoặc biểu mô đường niệu có chuyển vị FGFR3-TACC3.

Cụ thể là được phẩm theo sáng chế được dùng để điều trị đa u tủy xương chuyển vị t(4; 14) dương.

Theo một phương án được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị sacom. Theo một phương án được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư phổi, ví dụ caxinom tế bào vảy.

Vì hợp chất trong được phẩm theo sáng chế có hoạt tính chống lại FGFR2 được phẩm theo sáng chế sẽ được dùng trong điều trị bệnh ung thư nội mạc tử cung, buồng trứng, dạ dày, tế bào gan, tử cung, cổ tử cung và kết trực tràng. FGFR2 cũng được quá biểu hiện

trong bệnh ung thư buồng trứng biểu mô, vì vậy được phẩm theo sáng chế có thể được dùng cụ thể trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng như bệnh ung thư buồng trứng biểu mô.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư phổi, cụ thể là NSCLC, caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư tiền liệt tuyến.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là bệnh ung thư biểu mô đường niệu có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị sacom, ví dụ bệnh ung thư mô liên kết, cụ thể là sacom, ví dụ bệnh ung thư mô liên kết, có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị NSCLC nguy kịch hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là NSCLC nguy kịch hoặc

dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư đường mật, cụ thể là bệnh ung thư đường mật có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Các bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư dễ ức chế một hoặc nhiều FGFR bất kỳ được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ví dụ, một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3.

Có hoặc không có bệnh ung thư cụ thể là bệnh ung thư dễ ức chế tín hiệu FGFR có thể được xác định bằng phân tích tăng trưởng tế bào như được trình bày dưới đây hoặc bằng phương pháp như được trình bày trong phần "Phương pháp chẩn đoán".

Dược phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư của loại liên quan với hoặc đặc trưng bởi sự có mặt của mức cao của FGFR.

Dược phẩm theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị cho người trưởng thành. Dược phẩm theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị cho trẻ em. Dược phẩm theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị cho người cao tuổi.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm được cho dùng trên nền tảng hàng ngày liên tục, tốt hơn là một lần mỗi ngày. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Theo một khía cạnh, liều hàng ngày được cho dùng trên nền tảng hàng ngày liên tục, là 6 mg hoặc 8 mg bazơ.

Vì vậy theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng, cụ thể là người, hoặc phương pháp để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân, cụ thể là người, bao gồm bước cho đối tượng hoặc bệnh nhân sử dụng dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này hàng ngày, tốt hơn là mỗi ngày một lần hàng ngày. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Theo một khía cạnh, liều hàng ngày dùng trên nền tảng hàng ngày liên tục, là 6 mg hoặc 8 mg bazơ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là để điều trị bệnh ung thư, trong đó thuốc này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Theo một khía cạnh, liều hàng ngày được dùng trên nền tảng hàng ngày liên tục, là 6 mg hoặc 8 mg bazơ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là vào trong điều trị bệnh ung thư, trong đó dược phẩm này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày.

Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc

solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Theo một khía cạnh, liều hàng ngày được dùng trên nền tảng hàng ngày liên tục, là 6 mg hoặc 8 mg bazơ.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, được phẩm được cho dùng với lịch uống thuốc gián đoạn, tốt hơn là số ngày liên tiếp sử dụng được phẩm theo sáng chế hàng ngày tiếp theo là số ngày trong đó không dùng được phẩm này (thời kỳ không dùng thuốc). Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

Lịch uống thuốc gián đoạn theo sáng chế là sử dụng được phẩm theo sáng chế hàng ngày trong 3 tuần (3 tuần sử dụng; 21 ngày liên tục sử dụng thuốc) tiếp theo là 1 tuần không dùng được phẩm này (1 tuần không dùng; 7 ngày liên tục không dùng thuốc). Chu kỳ này sau đó được lặp lại. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày.

Vì vậy theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng, cụ thể là người, hoặc phương pháp để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân, cụ thể là người, bao gồm việc cho đối tượng hoặc bệnh nhân sử dụng được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này theo lịch uống thuốc gián đoạn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng, cụ thể là người, hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân ung thư, cụ thể là người, bao gồm bước cho đối tượng hoặc bệnh nhân sử dụng được phẩm theo sáng chế hàng ngày trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng và lặp lại

chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó là 6 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 6 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó).

Lịch uống thuốc gián đoạn theo sáng chế là sử dụng được phẩm theo sáng chế trong 1 tuần (1 tuần sử dụng; 7 ngày liên tục sử dụng thuốc) tiếp theo là 1 tuần không dùng được phẩm này (1 tuần không sử dụng; 7 ngày liên tục không dùng thuốc). Chu kỳ này sau đó được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân ung thư bao gồm bước cho đối tượng hoặc bệnh nhân sử dụng được phẩm theo sáng chế hàng ngày trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng và lặp lại chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc

solvat của nó là 10 mg hoặc 12 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 10 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 1 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là để điều trị bệnh ung thư, trong đó thuốc này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó là 6 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 6 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là vào trong việc điều trị bệnh ung thư, trong đó dược phẩm này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg

đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó là 6 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 6 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là để điều trị bệnh ung thư, trong đó thuốc này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó là 10 mg hoặc 12 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 10 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 1 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là vào trong việc điều trị bệnh ung thư, trong đó được phẩm này được dùng hoặc cho dùng hàng ngày trong 1 tuần

(1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại. Tốt hơn là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 6 đến 12 mg đương lượng bazơ, hoặc 6 mg đương lượng bazơ, 7 mg đương lượng bazơ, 8 mg đương lượng bazơ, 9 mg đương lượng bazơ, 10 mg đương lượng bazơ, 11 mg đương lượng bazơ hoặc 12 mg đương lượng bazơ. Liều hàng ngày tốt hơn là dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn là được phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin. Cụ thể là, liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó là 10 mg hoặc 12 mg đương lượng bazơ, cụ thể hơn là 10 mg đương lượng bazơ một lần mỗi ngày trong 1 tuần, tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó).

Liều hàng ngày của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó có thể được dùng qua một được phẩm theo sáng chế, hoặc qua nhiều hơn một được phẩm theo sáng chế. Nhiều hơn một được phẩm theo sáng chế có thể dùng riêng rẽ, đồng thời hoặc tuần tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 8 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 8 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc

solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 8 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 9 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-

1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 8 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 9 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần

mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 8 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 10 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 12 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1

tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc phẫu thuật không thể kiểm soát được, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 10 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 12 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được

phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 10 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là gốc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 12 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc

solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào vảy và bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 3 tuần (3 tuần sử dụng), tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 10 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 12 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, NSCLC nguy cấp hoặc dai dẳng, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 3 tuần (3 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 10 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể

là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 12 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 1 tuần (1 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 1 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư đường mật, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (dịch chuyển, hòa trộn và/hoặc đột biến), trong đó 6 mg N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, được dùng hoặc cho dùng hàng ngày, cụ thể là một lần mỗi ngày, một hoặc nhiều hơn một, cụ thể là nhiều hơn một, được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong 3 tuần (3 tuần sử dụng) tiếp theo là 1 tuần không sử dụng (không sử dụng thuốc) và trong đó chu kỳ 3 tuần sử dụng, 1 tuần không sử dụng này được lặp lại.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất chống bệnh ung thư khác. Ví dụ, có thể có lợi khi kết hợp dược phẩm theo sáng chế với chất khác mà hoạt động qua cơ chế khác để điều chỉnh sự tăng trưởng tế bào vì vậy xử lý các dấu hiệu đặc trưng khác của sự phát triển bệnh ung thư. Ví dụ về hỗn hợp này được nêu dưới đây.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị các tình trạng bệnh khác là kết quả từ rối loạn tăng sinh như đái tháo đường không phụ thuộc insulin hoặc loại II,

bệnh tự miễn dịch, chấn thương đầu, đột quy, bệnh động kinh, bệnh thoái hóa thần kinh như Alzheimer, bệnh neuron vận động, liệt trên nhân tiền triển, thoái hóa hạch nền-vỏ não và bệnh Pick ví dụ bệnh tự miễn dịch và bệnh thoái hóa thần kinh.

Một nhóm phụ của trạng thái bệnh và tình trạng bệnh trong đó được phẩm theo sáng chế có thể hữu ích gồm bệnh viêm, bệnh tim-mạch và chữa vết thương.

FGFR cũng được biết đến là đóng vai trò trong sự tự chết theo chu trình của tế bào, tạo mạch, sự tăng sinh, biệt hóa và phiên mã và vì vậy được phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng trong việc điều trị các bệnh khác với bệnh ung thư sau đây; bệnh viêm mạn tính, ví dụ luput ban đỏ toàn thân, viêm thận tiểu cầu qua trung gian tự miễn dịch, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, đái tháo đường tự miễn dịch, phản ứng tăng mẫn cảm Eczema, hen, COPD, viêm mũi, và bệnh đường hô hấp trên; bệnh tim-mạch ví dụ phì đại tim, tái phát hẹp, vữa xơ động mạch; rối loạn thoái hóa thần kinh, ví dụ bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, viêm võng mạc sắc tố, bệnh teo cơ tủy sống và thoái hóa tiểu não; viêm thận tiểu cầu; hội chứng rối loạn sinh tủy, tổn thương thiếu máu cục bộ kết hợp nhồi máu cơ tim, đột quy và tổn thương tái chảy máu, loạn nhịp, vữa xơ động mạch, bệnh gan liên quan đến rượu hoặc gây nên do cảm ứng độc tố, bệnh về máu, ví dụ, thiếu máu mạn tính và thiếu máu bất sản; bệnh thoái hóa hệ cơ xương, ví dụ, loãng xương và viêm khớp, viêm mũi xoang nhạy cảm với aspirin, bệnh xơ nang, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh thận và đau do bệnh ung thư.

Ngoài ra, đột biến của FGFR2 có liên quan đến các bất thường nghiêm trọng ở sự phát triển xương người và vì vậy được phẩm theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị tính bất thường ở sự phát triển xương người, bao gồm cốt hóa bất thường đường khớp sọ (đỉnh liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng xoắn da Beare-Stevenson, và hội chứng Pfeiffer.

Được phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về xương. Bệnh về xương cụ thể là loạn sản sụn hoặc tình trạng lùn gây chết (còn được biết là loạn sản gây chết).

Được phẩm theo sáng chế, có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa về mặt bệnh lý học trong đó xơ hóa tiền triển là triệu chứng. Tình trạng xơ hóa trong đó được

phẩm theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị bao gồm bệnh có sự lắng bất thường hoặc quá mức của mô dạng sợi ví dụ trong xơ, viêm thận tiểu cầu, xơ hóa phổi, xơ hóa toàn thân, viêm đa khớp dạng thấp, cũng như tiến triển tự nhiên của việc chữa vết thương. Cụ thể là được phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng trong việc điều trị xơ hóa phổi cụ thể là vào trong xơ hóa phổi tự phát.

Sự quá biểu hiện và sự hoạt hóa của FGFR trong hệ mạch liên quan đến u cũng đề xuất vai trò cho được phẩm theo sáng chế trong ngăn ngừa và phá vỡ sự bắt đầu tạo mạch trong u. Cụ thể là, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị bệnh ung thư, sự di căn, của bệnh bạch cầu như CLL, bệnh về mắt như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác cụ thể là dạng ẩm của thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh võng mạc tăng sinh thiếu máu cục bộ như bệnh võng mạc do tình trạng đẻ non (ROP) và bệnh võng mạc do đái tháo, viêm đa khớp dạng thấp và u mạch.

Sáng chế đề xuất được phẩm có thể được dùng trong ngăn ngừa hoặc điều trị, cụ thể là vào trong điều trị, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là vào trong việc điều trị, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza.

Vì vậy, ví dụ, được phẩm theo sáng chế có thể hữu ích trong việc làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của bệnh ung thư. Vì vậy, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư. Theo một phương án, được phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư phụ thuộc vào FGFR. Theo một phương án, được phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư qua trung gian là FGFR kinaza.

Theo đó, sáng chế đề xuất *không kể những cái khác*:

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian là FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần nó sử dụng được phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần nó sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần nó sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp để làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian là FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần nó sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp ức chế FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước tạo tiếp xúc giữa kinaza với dược phẩm ức chế kinaza như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp điều biến quy trình tế bào (ví dụ phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng để điều biến quy trình tế bào (ví dụ phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là điều trị bệnh ung thư.

- Dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng để điều biến (ví dụ ức chế) FGFR.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian là FGFR kinaza, dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị, cụ thể là điều trị, bệnh ung thư.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc để điều biến (ví dụ ức chế) hoạt tính của FGFR.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều biến quy trình tế bào (ví dụ phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh ung thư là bệnh được đặc trưng bởi sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm phụ có sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

- Sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân đã được chẩn đoán là tạo một phần của nhóm phụ có sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), phương pháp này bao gồm bước sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp để làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), phương pháp này bao gồm bước sử dụng dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị (hoặc làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của) bệnh ung thư ở bệnh nhân bị hoặc nghi ngờ bị bệnh ung thư; phương pháp này bao gồm (i) cho bệnh nhân thử nghiệm chẩn đoán bệnh để xác định xem liệu bệnh nhân có

sự sai trệch di truyền của gen FGFR3 hay không; và (ii) nơi mà bệnh nhân có biến thể nêu trên, sau đó cho bệnh nhân sử dụng được phẩm như được xác định trong bản mô tả này có hoạt tính ức chế FGFR3 kinaza.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị (hoặc làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của) trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4); phương pháp này bao gồm (i) cho bệnh nhân thử nghiệm chẩn đoán bệnh để phát hiện yếu tố đánh dấu đặc trưng của sự điều hòa tăng của FGFR kinaza (ví dụ FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4) và (ii) thử nghiệm chẩn đoán bệnh là chỉ dẫn của sự điều hòa tăng của FGFR kinaza, sau đó cho bệnh nhân sử dụng được phẩm như được xác định trong bản mô tả này có hoạt tính ức chế FGFR kinaza.

- Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị (hoặc làm nhẹ bớt hoặc giảm sự ảnh hưởng của) trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR, cụ thể là đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR2 hoặc FGFR3; phương pháp này bao gồm bước (i) cho bệnh nhân thử nghiệm chẩn đoán bệnh để phát hiện yếu tố đánh dấu đặc trưng của đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR, cụ thể là đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR2 hoặc FGFR3, và (ii) thử nghiệm chẩn đoán bệnh là chỉ dẫn của đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR, cụ thể là đột biến, chuyển vị, dung hợp FGFR2 hoặc FGFR3, sau đó cho bệnh nhân sử dụng được phẩm như được xác định trong bản mô tả này có hoạt tính ức chế FGFR kinaza.

Theo một phương án, bệnh qua trung gian là FGFR kinaza là môn học các khối u bệnh liên quan đến (ví dụ bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh qua trung gian là FGFR kinaza không là bệnh liên quan đến môn học các khối u (ví dụ bệnh bất kỳ đã công bố trong bản mô tả này loại trừ bệnh ung thư). Theo một phương án bệnh qua trung gian là FGFR kinaza là tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án bệnh qua trung gian là FGFR kinaza là tình trạng xương được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể là tính bất thường trong sự phát triển xương người, bao gồm cốt hóa bất thường đường khớp sọ (đỉnh liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội

chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng xoắn da Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, loạn sản sụn và tình trạng lùn gây chết (còn được biết là loạn sản gây chết).

Kinaza đột biến

Đột biến kinaza kháng thuốc có thể xuất hiện ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế kinaza. Các đột biến này xảy ra, một phần, trong vùng protein gắn kết hoặc tương tác với chất ức chế cụ thể được sử dụng trong trị liệu. Các đột biến này giảm hoặc tăng khả năng chất ức chế gắn kết và ức chế kinaza quan tâm. Điều này có thể xảy ra ở bất kỳ gốc axit amin tương tác với chất ức chế hoặc quan trọng để hỗ trợ việc gắn kết của chất ức chế này với đích. Chất ức chế gắn kết với kinaza đích mà không yêu cầu tương tác với gốc axit amin đột biến sẽ có khả năng không bị ảnh hưởng bởi đột biến và sẽ vẫn là chất ức chế hiệu quả của enzym.

Nghiên cứu ở các mẫu bệnh nhân bệnh ung thư dạ dày đã thể hiện sự có mặt của hai đột biến ở FGFR2, Ser167Pro trong exon IIa và đột biến vị trí nối 940-2A-G trong exon IIIc. Các đột biến này đồng nhất với đột biến hoạt hóa tế bào dòng sinh dục gây ra hội chứng dính liền sớm khớp sọ và được quan sát ở 13% mô bệnh ung thư dạ dày ban đầu được nghiên cứu. Ngoài ra đột biến hoạt hóa ở FGFR3 được quan sát ở 5% mẫu bệnh nhân được thử nghiệm và sự quá biểu hiện của FGFR có tương quan với sự chẩn đoán kém ở nhóm bệnh nhân này.

Ngoài ra các chuyển vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm đã được quan sát ở FGFR làm tăng chức năng đạt được, được quá biểu hiện, hoặc cấu thành trạng thái sinh học hoạt tính.

Dược phẩm theo sáng chế vì vậy tìm thấy ứng dụng cụ thể liên quan đến bệnh ung thư mà biểu hiện đích phân tử đột biến như FGFR. Chẩn đoán u với đột biến này có thể được thực hiện sử dụng các kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực và như được mô tả trong bản mô tả này như RTPCR và FISH.

Đã được đề xuất rằng đột biến bazơ threonin được bảo toàn ở vị trí gắn kết ATP của FGFR sẽ dẫn đến kháng chất ức chế. Valin axit amin 561 đã được gây đột biến thành methionin ở FGFR1 mà tương đương với đột biến đã báo cáo trước đó được phát hiện ở

Abl (T315) và EGFR (T766) đã thể hiện trao tính kháng cho chất ức chế chọn lọc. Số liệu phân tích cho FGFR1 V561M đã thể hiện rằng đột biến này đã trao tính kháng cho chất ức chế tyrosin kinaza so với của kiểu dại.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi sử dụng được phẩm theo sáng chế, bệnh nhân có thể được sàng lọc để xác định xem liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân này bị hoặc có thể bị có là bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể bị nhiễm để điều trị với hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR.

Ví dụ, mẫu sinh học được lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định xem liệu tình trạng bệnh hoặc bệnh, như bệnh ung thư, mà bệnh nhân bị hoặc có thể bị có là bệnh hoặc tình trạng bệnh mà được đặc trưng bởi sự không bình thường về di truyền hoặc biểu hiện protein bất thường dẫn đến sự điều hòa tăng của mức hoặc hoạt tính của FGFR hoặc cảm thụ hóa của con đường với hoạt tính FGFR bình thường, hoặc điều hòa tăng của các con đường tín hiệu yếu tố tăng trưởng như mức phối tử yếu tố tăng trưởng hoặc hoạt tính phối tử yếu tố tăng trưởng hoặc điều hòa tăng của con đường hóa sinh sau sự hoạt hóa FGFR.

Ví dụ về tính bất thường này dẫn đến sự hoạt hóa hoặc cảm thụ hóa của tín hiệu FGFR bao gồm mất, hoặc ức chế các con đường chết tế bào, điều hòa tăng của thụ thể hoặc phối tử, hoặc sự có mặt của biến thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử ví dụ biến thể PTK. U có đột biến của FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 hoặc sự điều hòa tăng, cụ thể là quá biểu hiện của FGFR1, hoặc đột biến chức năng đạt được của FGFR2 hoặc FGFR3 có thể đặc biệt nhạy với chất ức chế FGFR.

Ví dụ, đột biến điểm sinh ra chức năng đạt được ở FGFR2 đã được nhận biết trong một số điều kiện. Cụ thể là đột biến hoạt hóa ở FGFR2 đã được nhận biết trong 10% u nội mạc tử cung.

Ngoài ra, các sai lệch di truyền của thụ thể FGFR3 tyrosin kinaza như chuyển vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến thụ thể FGFR3 hoạt tính kết cấu, biểu hiện lệch vị trí hoặc không điều tiết, đã được nhận biết và được liên kết với tập con của đa u tử

xương, caxinom bàng quang và cổ tử cung. Đột biến cụ thể T674I của thụ thể PDGF đã được nhận biết ở bệnh nhân được điều trị bằng imatinib. Ngoài ra, sự khuếch đại gen của 8p12-pl 1.2 được chứng minh trong ~50% trường hợp bệnh ung thư vú tiểu thùy (CLC) và việc này thể hiện là liên kết với biểu hiện tăng của FGFR1. Nghiên cứu sơ bộ với siRNA kháng FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, đã thể hiện dòng tế bào chứa sự khuếch đại này đặc biệt nhạy với sự ức chế của con đường tín hiệu này.

Theo cách khác, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích việc mất chất điều hòa âm hoặc ức chế của FGFR. Theo sáng chế, thuật ngữ "mất" bao gồm làm mất gen mã hóa chất điều hòa hoặc ức chế, cắt ngắn gen (ví dụ bằng đột biến), cắt ngắn sản phẩm được sao chép của gen, hoặc sự khử hoạt tính của sản phẩm được sao chép (ví dụ bằng đột biến điểm) hoặc phương pháp chelat hóa bằng sản phẩm gen khác.

Thuật ngữ điều hòa tăng bao gồm biểu hiện tăng hoặc quá biểu hiện, bao gồm sự khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen) và biểu hiện tăng bằng tác dụng phiên mã, và sự tăng hoạt động và sự hoạt hóa, bao gồm sự hoạt hóa bằng đột biến. Vì vậy, bệnh nhân có thể được cho thử nghiệm chẩn đoán để phát hiện yếu tố đánh dấu đặc trưng của điều hòa tăng của FGFR. Thuật ngữ chẩn đoán bao gồm sàng lọc. Bằng yếu tố đánh dấu các tác giả sáng chế bao gồm yếu tố đánh dấu di truyền bao gồm, ví dụ, đo chế phẩm ADN để nhận dạng đột biến của FGFR. Thuật ngữ yếu tố đánh dấu cũng bao gồm các yếu tố đánh dấu là đặc trưng của sự điều hòa tăng của FGFR, bao gồm hoạt tính enzym, mức enzym, trạng thái enzym (ví dụ được photphoryl hóa hoặc không) và mức mARN của protein nói trên.

Các thử nghiệm chẩn đoán bệnh và sàng lọc thường được tiến hành trên mẫu sinh học được chọn từ mẫu sinh thiết u, mẫu máu (tách và làm giàu các tế bào u rời), sinh thiết phân, đờm, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, dụng cụ móc để lấy mẫu trong má (buccal spears), sinh thiết hoặc nước tiểu.

Phương pháp nhận biết và phân tích đột biến và điều hòa tăng của protein đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực. Phương pháp sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phương pháp tiêu chuẩn như phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược (RT-PCR) hoặc lai tại chỗ như lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH).

Nhận biết cá thể mang đột biến ở FGFR có thể có nghĩa là bệnh nhân sẽ đặc biệt thích hợp để điều trị bằng chất ức chế FGFR và sau đây bằng được phẩm như được xác định trong bản mô tả này. U có thể được ưu tiên được sàng lọc cho sự có mặt của biến thể FGFR trước khi điều trị. Quy trình sàng lọc thường sẽ gồm trình tự thuận, phân tích chuỗi oligonucleotit, hoặc kháng thể cụ thể đột biến. Ngoài ra, chẩn đoán u có đột biến này có thể được thực hiện sử dụng các kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực và như được mô tả trong bản mô tả này như RT-PCR và FISH.

Ngoài ra, các dạng đột biến của, ví dụ FGFR, có thể được nhận biết bằng trình tự thuận của, ví dụ, sinh thiết u sử dụng PCR và phương pháp với sản phẩm PCR trình tự thuận như được mô tả trong bản mô tả. Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự quá biểu hiện, sự hoạt hóa hoặc đột biến của protein nói trên có thể dùng cho sáng chế.

Trong quá trình sàng lọc bằng RT-PCR, mức mRNA ở u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cADN của mRNA tiếp theo là khuếch đại cADN bằng PCR. Phương pháp khuếch đại PCR, chọn đoạn môi, và điều kiện để khuếch đại, đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực. Việc điều khiển axit nucleic và PCR được thực hiện bằng phương pháp tiêu chuẩn, như được mô tả ví dụ trong Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Phản ứng và việc điều khiển bao gồm các kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác kit có bán trên thị trường cho RT-PCR (ví dụ Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc phương pháp học như được nêu trong các patent Mỹ 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ví dụ về kỹ thuật lai tại chỗ để đánh giá biểu hiện mRNA sẽ là lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) (xem Angerer (1987) *Meth. Enzymol*, 152: 649).

Thông thường, quy trình lai tại chỗ bao gồm các bước chính sau: (1) cô định mô được phân tích; (2) xử lý trước khi lai mẫu để tăng khả năng đến được axit nucleic đích, và

giảm gắn kết không cụ thể; (3) lai hỗn hợp của axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) rửa sau khi lai để loại bỏ mảnh axit nucleic không được gắn kết trong quy trình lai, và (5) phát hiện mảnh axit nucleic được lai. Đoạn dò được sử dụng trong ứng dụng này thường được dán nhãn, ví dụ, bằng đồng vị phóng xạ hoặc đoạn báo cáo huỳnh quang. Đoạn dò được ưu tiên đủ dài, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 hoặc nhiều hơn nucleotit, để cho phép lai cụ thể với (các) axit nucleic đích trong điều kiện nghiêm ngặt. Phương pháp tiêu chuẩn để thực hiện FISH được mô tả trong Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Phương pháp để định hình biểu hiện gen được mô tả bởi (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Tóm lại, phương thức như sau: cADN sợi kép được tổng hợp từ tổng ARN sử dụng oligome (dT)₂₄ để khởi đầu tổng hợp cADN dài thứ nhất, tiếp theo là tổng hợp cADN dài thứ hai với đoạn khởi đầu hexame ngẫu nhiên. cADN sợi kép được sử dụng làm mẫu cho phiên mã *in vitro* của cARN sử dụng ribonucleotit được biotinylat hóa. cARN được làm vỡ vụn về mặt hóa học theo phương thức được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai qua đêm trên mảng bộ gen người (Human Genome Arrays).

Theo cách khác, các sản phẩm protein được biểu hiện từ mRNA có thể được phân tích bằng cách hóa mô miễn dịch các mẫu u, xét nghiệm miễn dịch pha rắn với khay vi thể, phép thẩm tách Tây, phép điện di SDS-polyacrylamit gel 2 chiều, ELISA, phân tích tế bào theo dòng chảy và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật để phát hiện protein cụ thể. Phương pháp phát hiện sẽ bao gồm sử dụng kháng thể cụ thể vị trí. Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự điều hòa tăng của FGFR, hoặc phát hiện biến thể hoặc đột biến FGFR có thể dùng cho sáng chế.

Các mức bất thường của protein như FGFR có thể được đo sử dụng phân tích enzym tiêu chuẩn, ví dụ, các phân tích được mô tả trong bản mô tả này. Sự hoạt hóa hoặc quá biểu hiện cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô u. Bằng cách đo hoạt tính tyrosin

kinaza bằng phân tích như của Chemicon International. Tyrosin kinaza quan tâm sẽ được miễn dịch kết tủa từ dịch thủy phân mẫu và hoạt tính được đo của nó.

Các phương pháp khác để đo sự quá biểu hiện hoặc hoạt hóa của FGFR bao gồm isoform của nó, bao gồm đo mật độ mạch máu. Ví dụ nó có thể được đo sử dụng phương pháp được mô tả bởi Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8). Phương pháp phân tích cũng bao gồm sử dụng yếu tố đánh dấu. Vì vậy tất cả các kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng để nhận dạng u cụ thể thích hợp để điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu ích trong điều trị bệnh nhân có FGFR đột biến. Đột biến G697C ở FGFR3 được quan sát ở 62% caxinom tế bào vảy miệng và gây ra sự hoạt hóa cơ bản của hoạt tính kinaza. Đột biến hoạt hóa của FGFR3 cũng đã được nhận biết trong trường hợp caxinom bàng quang. Các đột biến này gồm 6 loại có độ phổ biến khác nhau: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Ngoài ra, tính đa hình kiểu gen Gly388Arg ở FGFR4 đã được phát hiện có liên quan với sự ảnh hưởng tăng và sự ăn mòn của bệnh ung thư tiền liệt tuyến, ruột già, phổi, gan (HCC) và vú. Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu ích trong điều trị bệnh nhân có chuyển vị FGFR3-TACC3.

Vì vậy theo khía cạnh khác sáng chế bao gồm sử dụng dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân đã được sàng lọc và đã được xác định là bị, hoặc có nguy cơ bị, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể bị nhiễm để điều trị bằng hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR.

Các đột biến cụ thể bệnh nhân được sàng lọc bao gồm đột biến G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q ở FGFR3 và tính đa hình kiểu gen Gly388Arg ở FGFR4.

Theo khía cạnh khác sáng chế bao gồm dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm phụ có biến thể của gen FGFR (ví dụ đột biến G697C ở FGFR3 và tính đa hình kiểu gen Gly388Arg ở FGFR4).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư biểu mô đường niệu di căn, bệnh ung thư biểu mô đường niệu không thể cắt bỏ được bằng phẫu thuật, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi vảy, bệnh ung thư tuyến phổi.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư phổi không tế bào vảy, cụ thể là có các thay đổi về gen của FGFR (chuyển vị, hòa trộn và/hoặc đột biến).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, kết hợp của được phẩm theo sáng chế với chất chống bệnh ung thư khác được dự kiến, đặc biệt để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn là để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh có liên quan như được mô tả trong bản mô tả này.

Để điều trị các tình trạng bệnh trên, được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một cách có lợi kết hợp với một hoặc nhiều được phẩm khác, cụ thể hơn là, với các chất chống bệnh ung thư khác hoặc tá dược trong trị liệu bệnh ung thư. Ví dụ về chất chống bệnh ung thư hoặc tá dược (chất hỗ trợ trong trị liệu) bao gồm nhưng không bị giới hạn ở:

- hợp chất phối trí platin ví dụ cisplatin tùy ý kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;
- hợp chất taxan ví dụ paclitaxel, các hạt gắn kết paclitaxel protein (Abraxane™) hoặc docetaxel;
- chất ức chế topoisomeraza I như hợp chất camptothecin ví dụ irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- chất ức chế topoisomeraza II như epipodophyllotoxin hoặc dẫn xuất podophyllotoxin chống bệnh ung thư ví dụ etoposid, etoposid phosphat hoặc teniposid;
- ancaloit từ cây dừa cạn chống bệnh ung thư ví dụ vinblastin, vincristin hoặc vinorelbin;

- các dẫn xuất nucleosit chống bệnh ung thư ví dụ 5-florouraxil, leucovorin, gemxitabin, gemxitabin hcl, capexitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;
- chất ankyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nitrosoure ví dụ xyclophosphamit, clorambuxil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamid tùy ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazin, streptozoxin, telozolomit, uraxil;
- dẫn xuất anthracyclin chống bệnh ung thư ví dụ daunorubixin, doxorubixin tùy ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubixin, mitoxantron, epirubixin, epirubixin hcl, valrubixin;
- phân tử nhắm đích thụ thể IGF-1 ví dụ picropodophilin;
- dẫn xuất tetracarxin ví dụ tetrocarxin A;
- glucocorticoiden ví dụ prednison;
- kháng thể ví dụ trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamixin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;
- chất ức chế aromataza như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;
- chất biệt hóa như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế sự chuyển hóa axit retinoic (RAMBA) ví dụ accutan;
- chất ức chế ADN methyl transferaza ví dụ azacytidin hoặc dexitabin;
- antifolat ví dụ premetrexed dinatri;
- chất kháng sinh ví dụ antinomycin D, bleomycin, mitomycin C, dactinomycin, carminomycin, daunomycin, levamisol, plicamycin, mithramycin;

- chất chống chuyển hóa ví dụ clofarabin, aminpterin, xytosin arabinosit hoặc metotrexat, azacitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;
- chất gây cảm ứng tự chết theo chu trình của tế bào và chất chống tạo mạch máu như chất ức chế Bcl-2 ví dụ YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;
- chất liên kết tubulin ví dụ combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;
- chất ức chế kinaza (ví dụ chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô), MTKI (chất ức chế nhiều kinaza đích), chất ức chế mTOR, chất ức chế cmet) ví dụ flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus, 6-{difloro[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]metyl}quinolin hoặc muối được dụng của nó, 6-[difloro(6-pyridin-4-yl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)metyl]quinolin hoặc muối được dụng của nó;
- chất ức chế farnesyltransferaza ví dụ tipifarnib;
- chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) ví dụ natri butyrat, axit suberoylanilit hydroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP- LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;
- Chất ức chế con đường ubiquitin-proteasom ví dụ PS-341, MLN.41 hoặc bortezomib;
- Yondelis- trabectedin;
- chất lên chặt lên hệ miễn dịch gắn liền với hoạt tính chống bệnh ung thư như, nhưng không bị giới hạn ở, vacxin chống CTLA4, chống PD-1, chống PDL-1, OX40, chống bệnh ung thư;
- trị liệu bức xạ ở dạng bức xạ bên ngoài hoặc đồng vị phóng xạ là nguồn có thể cấy hoặc nguồn sử dụng tạm thời hoặc đồng vị phóng xạ tiếp hợp với các phân tử khác;
- Chất ức chế telomeraza ví dụ telomestatin;

- Chất ức chế metaloproteinaza gian bào ví dụ batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat.
- Interleukin tái tổ hợp ví dụ aldesleukin, denileukin diftotox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b
- chất ức chế MAPK
- Retinoit ví dụ alitretinoin, bexaroten, tretinoin
- Arsen trioxit
- Asparaginaza
- Steroit ví dụ dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexamethason
- Chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin hoặc chất đối kháng ví dụ abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolit axetat
- Thalidomit, lenalidomit
- Mercaptopurine, mitotan, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, rasburicaza
- chất giống hạt BH3 ví dụ ABT-737
- chất ức chế MEK ví dụ PD98059, AZD6244, CI-1040
- các chất tương tự yếu tố kích thích khuẩn lạc ví dụ filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc các chất tương tự của chúng (ví dụ darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonat; palifermin.
- chất ức chế sắc tố tế bào steroid P450 17 α -hydroxylase-17,20-lyase (CYP17), ví dụ abirateron, abirateron axetat.
- kháng thể phong bế tương tác giữa PD-1 (sự chết tế bào được lập trình 1) và PD-L1 (phối tử gây chết được lập trình 1).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của dược phẩm theo sáng chế, và $6\text{-}\{ \text{difloro}[6\text{-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)}][1,2,4]\text{triazolo}[4,3\text{-}b]\text{pyridazin-3-yl}\}\text{metyl}\}$ quinolin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của dược phẩm theo sáng chế, và 6-[difloro(6-pyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)methyl]quinolin hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này còn chứa 6-{difloro[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)methyl}quinolin hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này còn chứa 6-[difloro(6-pyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)methyl]quinolin hoặc muối dược dụng của nó.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có các ứng dụng trị liệu trong việc cảm thụ tế bào u cho trị liệu học bức xạ và liệu pháp hóa học.

Do đó dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất cảm thụ tia phóng xạ" và/hoặc "chất cảm thụ hóa học" hoặc có thể ở dạng kết hợp với "chất cảm thụ tia phóng xạ" và/hoặc "chất cảm thụ hóa học" khác.

Thuật ngữ "chất cảm thụ tia phóng xạ", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật với lượng cho tác dụng điều trị bệnh để tăng độ nhạy của các tế bào với bức xạ ion hóa và/hoặc đẩy mạnh việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất cảm thụ hóa học", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật với lượng cho tác dụng điều trị bệnh để tăng độ nhạy của các tế bào với liệu pháp hóa học và/hoặc đẩy mạnh việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng liệu pháp hóa học.

Các cơ chế hoạt động của chất cảm thụ tia phóng xạ đã được đề xuất trong tài liệu bao gồm: chất cảm thụ tia phóng xạ tế bào giảm oxy (ví dụ, hợp chất 2-nitroimidazol, và hợp chất benzotriazin dioxit) giống hệt oxy hoặc theo cách khác hoạt động giống chất khử sinh học trong sự giảm oxy trong máu; chất cảm thụ tia phóng xạ tế bào không giảm oxy (ví dụ, pyrimidin halogen hóa) có thể tương tự với gốc ADN và ưu tiên kết hợp vào ADN của tế bào bệnh ung thư và bằng cách ấy đẩy mạnh việc phá vỡ phân tử ADN gây nên do

cảm ứng bức xạ và/hoặc ngăn cản cơ chế sửa chữa ADN thông thường; và các cơ chế hoạt động tiềm năng khác đã được giả định cho chất cảm thụ tia phóng xạ trong việc điều trị bệnh.

Nhiều phương thức điều trị bệnh ung thư hiện đang sử dụng các chất cảm thụ tia phóng xạ kết hợp với bức xạ tia x. Ví dụ về chất cảm thụ tia phóng xạ được hoạt hóa tia x bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, nicotinamit, 5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5- iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxycytidin, florodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, cisplatin, và chất tương tự cho tác dụng điều trị bệnh và dẫn xuất của chúng.

Trị liệu quang động (photodynamic therapy - PDT) bệnh ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy làm chất hoạt hóa bức xạ của chất cảm thụ. Ví dụ về các chất cảm thụ tia phóng xạ quang động bao gồm các chất sau, nhưng không bị giới hạn ở: dẫn xuất hematoporphyrin, Photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbit-a, bacteriochlorophyll-a, naphthalocyanin, phthalocyanin, kẽm phthaloxyanin, và chất tương tự cho tác dụng điều trị bệnh và dẫn xuất của chúng.

Chất cảm thụ tia phóng xạ có thể được cho dùng cùng chung với lượng cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: các hợp chất đẩy mạnh việc hợp nhất của chất cảm thụ tia phóng xạ với tế bào đích; hợp chất kiểm soát dòng trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy với tế bào đích; chất điều trị hóa học hoạt động trên u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất cho tác dụng điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Chất cảm thụ hóa học có thể được cho dùng cùng chung với lượng cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: các hợp chất đẩy mạnh việc hợp nhất của chất cảm thụ hóa học với tế bào đích; hợp chất kiểm soát dòng trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy với tế bào đích; chất điều trị hóa học hoạt động trên u hoặc các hợp chất cho tác dụng điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ verapamil, được phát hiện hữu hiệu khi kết hợp với chất

chống bệnh ung thư để thiết lập độ nhạy hóa học ở các tế bào u kháng với chất điều trị hóa học đã nhận và tăng cường công hiệu của hợp chất này ở u ác tính nhạy với thuốc.

Xét về các đặc điểm dược lý học hữu hiệu của chúng, thành phần của hỗn hợp theo sáng chế, tức là một hoặc nhiều dược phẩm khác và hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng dược chất khác nhau cho mục đích sử dụng. Thành phần có thể được bào chế riêng rẽ từng dược phẩm hoặc trong dược phẩm đơn nhất chứa tất cả các thành phần.

Sáng chế vì vậy cũng đề cập đến dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này và còn chứa một hoặc nhiều dược phẩm khác cùng với chất mang dược.

Sáng chế còn đề cập đến sử dụng hỗn hợp theo sáng chế trong việc sản xuất dược phẩm để ức chế tăng trưởng các tế bào u.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều chất chống bệnh ung thư làm thành phần hoạt tính khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong việc điều trị các bệnh nhân bị bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều dược phẩm khác và dược phẩm theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời (ví dụ ở các dược phẩm riêng rẽ hoặc đơn nhất) hoặc tuần tự theo thứ tự. Trong trường hợp sử dụng tuần tự theo thứ tự, hai hoặc nhiều thành phần sẽ được cho dùng trong một khoảng thời gian và với lượng và cách đủ để đảm bảo rằng đạt được tác dụng có lợi hoặc hiệp đồng. Sẽ được đánh giá rằng phương pháp được ưu tiên và thứ tự sử dụng và các lượng liều lượng tương ứng và chế độ cho mỗi hợp phần của hỗn hợp sẽ tùy thuộc vào dược phẩm khác cụ thể và dược phẩm theo sáng chế được cho dùng, đường sử dụng chúng, u cụ thể được điều trị và vật chủ cụ thể được điều trị. Phương pháp tối ưu và thứ tự sử dụng và lượng liều lượng và chế độ có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sử dụng phương pháp thông thường và xét về thông tin được nêu trong bản mô tả này.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất có mặt trong dược phẩm theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống bệnh ung thư khác khi ở dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có

hiểu biết thông thường trong lĩnh vực. Tỷ lệ này và liều lượng chính xác và tần suất sử dụng tùy thuộc vào (các) chất chống bệnh ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng và tình trạng vật lý nói chung của bệnh nhân cụ thể, cách thức sử dụng cũng như thuốc khác mà cá thể có thể uống, như đã biết rõ bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực. Ngoài ra, rõ ràng là lượng hàng ngày hiệu quả có thể giảm hoặc tăng tùy thuộc vào phản ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ kê đơn được phẩm theo sáng chế. Tỷ lệ khối lượng cụ thể cho N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dùng của nó hoặc solvat của nó và chất chống bệnh ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, cụ thể hơn là từ 1/5 đến 5/1, thậm chí cụ thể hơn là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất phối trí platin được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg/m^2 , cụ thể là cisplatin với liều lượng nằm trong khoảng 75 mg/m^2 và carboplatin với khoảng 300 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Hợp chất taxan được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 75 đến 250 mg/m^2 , cụ thể là paclitaxel với liều lượng nằm trong khoảng 175 đến 250 mg/m^2 và docetaxel nằm trong khoảng từ 75 đến 150 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Hợp chất camptothecin được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 300 mg/m^2 , cụ thể là irinotecan với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 350 mg/m^2 và topotecan nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Dẫn xuất podophyllotoxin chống bệnh ung thư được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 300 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 , cụ thể là etoposid với liều lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 100 mg/m^2 và teniposit nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Ancaloit từ dừa cạn chống bệnh ung thư được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 30 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là vinblastin với liều lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 12 mg/m^2 , vincristin với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 , và vinorelbin với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Dẫn xuất nucleosit chống bệnh ung thư được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 700 đến 1500 mg/m^2 , cụ thể là 5-FU với liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 500 mg/m^2 , gemxitabin với liều lượng nằm trong khoảng từ 800 đến 1200 mg/m^2 và capexitabin nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Các chất ankyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nitrosoure được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 120 đến 200 mg/m^2 , cụ thể là xyclophosphamit với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg/m^2 , clorambuxil với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2 mg/kg, carmustin với liều lượng nằm trong khoảng từ 150 đến 200 mg/m^2 , và lomustin với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 150 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Dẫn xuất anthraxyclin chống bệnh ung thư được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 75 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 15 đến 60 mg/m^2 , cụ thể là doxorubixin với liều lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 mg/m^2 , daunorubixin với liều lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 45 mg/m^2 , và idarubixin với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Chất kháng estrogen được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg hàng ngày tùy thuộc vào chất cụ thể và tình trạng bệnh được điều trị. Tamoxifen được cho dùng có lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 20 mg hai lần một ngày, tiếp tục trị liệu trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng trị liệu. Toremifen được cho dùng có lợi qua đường

miệng với liều lượng khoảng 60 mg một lần mỗi ngày, tiếp tục trị liệu trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng trị liệu. Anastrozol được cho dùng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 1mg một lần mỗi ngày. Droloxifen được cho dùng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 20-100 mg một lần mỗi ngày. Raloxifen được cho dùng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 60 mg một lần mỗi ngày. Exemestan được cho dùng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 25 mg một lần mỗi ngày.

Kháng thể được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc đã biết trong lĩnh vực, nếu khác nhau. Trastuzumab được cho dùng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg với mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là nằm trong khoảng từ 2 đến 4 mg/m^2 với mỗi khóa điều trị.

Các liều lượng này có thể dùng ví dụ một lần, hai lần hoặc nhiều hơn với mỗi khóa điều trị, mà có thể lặp lại ví dụ mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Viên nén chứa dược phẩm 1

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin	3 mg
Meglumin	1,5 mg
Mannitol	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Xenluloza vi tinh thể	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Natri croscarmelloza	từ 2,5 đến 5% khối lượng/khối lượng
Magie stearat	từ 0,5 đến 1,5% khối lượng/khối lượng
Tổng khối lượng của viên nén: 150 mg.	

Viên nén chứa dược phẩm 2

N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin	4 mg
Meglumin	2 mg
Mannitol	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Xenluloza vi tinh thể	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Natri croscarmeloza	từ 2,5 đến 5% khối lượng/khối lượng
Magie stearat	từ 0,5 đến 1,5% khối lượng/khối lượng
Tổng khối lượng của viên nén: 200 mg.	

Viên nén chứa được phẩm 3

N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin	5 mg
Meglumin	2,5 mg
Mannitol	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Xenluloza vi tinh thể	từ 20% đến 95% khối lượng/khối lượng
Natri croscarmeloza	từ 2,5 đến 5% khối lượng/khối lượng
Magie stearat	từ 0,5 đến 1,5% khối lượng/khối lượng
Tổng khối lượng của viên nén: 250 mg.	

Bào chế các viên nén

Các lượng thích hợp của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, mannitol, meglumin và natri croscarmeloza được đồng sàng. Lượng thích hợp của xenluloza vi tinh thể được sàng. Tất cả các tỷ lệ được trộn, được nghiền và lại được trộn. Lượng thích hợp của magie stearat được sàng và được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được nén thành viên nén. Viên nén thu được được bao màng bằng Opadry® II 85F92209.

Sự tiêu thụ meglumin theo thời gian

Để đánh giá tác dụng làm ổn định của meglumin ở các viên nén theo sáng chế, sự tiêu thụ meglumin ở các viên nén theo thời gian được xác định.

Các viên nén được bao màng theo sáng chế được bảo quản ở bình không có chất hút ẩm trong các điều kiện khác nhau về nhiệt độ và độ ẩm tương đối. Hàm lượng meglumin vẫn có ở viên nén được xác định theo thời gian bằng phương pháp sắc ký ion đẳng dòng bằng cách phát hiện độ dẫn điện, NMR hoặc NIR.

Thử nghiệm ứng suất formaldehyt

Để nghiên cứu tác dụng của meglumin với sự chuyển hóa của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin thành 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin khi có mặt formaldehyt thử nghiệm ứng suất formaldehyt trạng thái rắn được phát triển. Trong thử nghiệm này mẫu rắn (ví dụ viên nén hoặc hỗn hợp bột) được tiếp xúc với dung dịch formaldehyt chứa nước 5% (xem Fig.1) ở nhiệt độ 30°C. Trong thử nghiệm ứng suất này sự khuếch tán của formaldehyt có nguồn gốc từ nguồn bên ngoài và phản ứng của nó với N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô phỏng theo cách được kiểm soát, đáng tin cậy và tái sản xuất được.

Các hỗn hợp bột sau được thử nghiệm: hỗn hợp bột của 2% khối lượng/khối lượng của hợp chất A, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza và magie stearat; hỗn hợp bột của 2% khối lượng/khối lượng của hợp chất A, 1% khối lượng/khối lượng của meglumin, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza và magie stearat; hỗn hợp bột của 2% khối lượng/khối lượng của hợp chất A, 9% khối lượng/khối lượng của meglumin, mannitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza và magie stearat.

Phân phân ước của các hỗn hợp này (100 mg $\pm$ 5 mg) được lấy sau 0 giờ, 3 giờ, 8 giờ, 24 giờ, 32 giờ, và 48 giờ, và được treo lơ lửng trong axetonitril/ nước (1/1, 4 mL). Huyền phù được lắc trong 20 phút và hỗn hợp được cho phép lắng xuống trong 10 phút. Các hạt không tan còn lại được loại bỏ bằng cách lọc sử dụng thiết bị lọc kiểu bơm tiêm và nước lọc được phân tích bằng UPLC (phát hiện UV ở 256 nm sử dụng thiết bị phát hiện PDA).

Cột	Acquity UPLC HSS T3
Chiều dài cột	150 mm
Đường kính cột	2,1mm
Nhiệt độ cột	30°C
Kích thước hạt	1,8 µm
Dòng	0,35 mL/min
Thể tích phun	2 µL
Dung môi A	NH ₄ OAc 10 mM + AcOH 0,05%
Dung môi B	Axetonitril
Gradient	

Thời gian (phút)	0	12,5	20	22,5	23	27
%A	85	40	0	0	85	85
%B	15	60	100	100	15	15

Sự hình thành 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (hợp chất B) được xác định dưới dạng % diện tích theo thời gian. % diện tích được tính toán dưới dạng diện tích của đỉnh 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin chia cho tổng diện tích của tất cả các đỉnh trên ngưỡng báo cáo là 0,05%.

Khi tiến hành thử nghiệm ứng suất formaldehyt này trên các hỗn hợp N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin với các lượng khác nhau của meglumin, tác dụng bảo vệ của meglumin có thể được thấy rõ ràng (xem Fig.2). Việc bổ sung 1% khối lượng/khối lượng của meglumin đã làm chậm lại đáng kể sự phân hủy trong khi nó được ức chế hoàn toàn khi có mặt 9% khối lượng/khối lượng của meglumin.

Ví dụ 2

Các viên nang sau đây được bào chế (điền đầy thủ công)

Dược phẩm A

N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin	1mg
Mannitol	94,36 mg
Tinh bột ngô đã hồ hóa sơ bộ	40,44 mg
Meglumin	1,40 mg
Silic dioxid khan dạng keo	1,40 mg
Magie stearat	1,40 mg
Tổng khối lượng 140 mg; được điền đầy trong viên nang gelatin kích cỡ 4	

Dược phẩm so sánh B

N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin	1mg
Mannitol	95,34 mg
Tinh bột ngô đã hồ hóa sơ bộ	40,86 mg
Silic dioxid khan dạng keo	1,40 mg
Magie stearat	1,40 mg

Tổng khối lượng 140 mg; được điền đầy trong viên nang gelatin kích cỡ 4

Phát hiện 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin theo thời gian trong các điều kiện khác nhau.

Viên nang (hở; vỏ viên nang trong bình) được đặt thẳng trong bình thủy tinh (ở 60°C/độ ẩm tương đối 50% viên nang kín cũng được thử nghiệm). Với mỗi điều kiện, một viên nang được thử nghiệm. Các bình (hở) được đặt trong tủ sấy để cố định độ ẩm sử dụng dung dịch muối bão hòa và sau đó trong lò để cố định nhiệt độ.

Tại các thời điểm thích hợp, viên nang hở được đưa vào bình định mức. N,N-Dimethylformamit được bổ sung (7 ml). Hỗn hợp được lắc trong 60 phút. Nước/axetonitril 1/1(2 ml) được bổ sung và hỗn hợp được lắc, và điều chỉnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha đến thể tích (10 ml) bằng nước/axetonitril 1/1 và được lắc đều. Hỗn hợp được cho phép lắng xuống trong 10 phút.

Sản phẩm tiêu chuẩn và các dung dịch tham chiếu được bào chế từ bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

Lượng bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (hợp chất A) và bazơ 6,8-dimethoxy-4-(1-methyletyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (hợp chất B) được đo với các điều kiện vận hành sau:

Hệ thống UPLC	Thông số	
Cột	Acquity HSS T3; 2,1 x 150 mm; 1,8 µm hoặc tương đương*	
Nhiệt độ cột	30°C	
Nhiệt độ hệ thống cho mẫu tự động	10°C	
Tốc độ dòng	0,35 ml/phút	
Thể tích phun	6,5 µl Thể tích phun có thể được điều chỉnh miễn là các giới hạn định tính của hệ thống không bị vượt quá (bộ dò và vòi phun) và hình dạng đỉnh của hợp chất chính có thể chấp nhận được.	
Phát hiện	Phát hiện UV ở 256 nm	
Pha lưu động	Chế phẩm và dược phẩm	
	A	amoni axetat 10 mM (0,771 g/l) + 0,05% thể tích/thể tích axit axetic trong nước
	B	Axetonitril
Gradient	Dung môi	Thời gian theo phút

		0	12,5	20	22,5	23	27		
	%A	85	40	0	0	85	85		
	%B	15	60	100	100	15	15		
	Thời gian chạy phân tích là 22,5 phút.								

Thời gian lưu tương đối của 6,8-dimethoxy-4-(1-methyletyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (hợp chất B) với N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (hợp chất A) là 0,97. Thời gian lưu của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyletyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin là $\pm 7,5$ phút.

Các điều kiện sau đây được thử nghiệm:

Với dược phẩm A: T0; 50°C/75% 3 ngày; 50°C/75% 7 ngày; 50°C/75% 14 ngày*; 60°C/50% 3 ngày; 60°C/50% 7 ngày; 60°C/50% 14 ngày*; 70°C/10% 3 ngày; 70°C/10% 7 ngày; 70°C/10% 14 ngày*; 70°C/75% 1 ngày; 70°C/75% 3 ngày; 70°C/75% 7 ngày; 70°C/75% 14 ngày*; 80°C/50% 1 ngày; 80°C/50% 3 ngày; 80°C/50% 7 ngày.

Với dược phẩm B: T0; 50°C/75% 3 ngày; 50°C/75% 7 ngày; 60°C/50% 3 ngày; 60°C/50% 7 ngày; 70°C/10% 3 ngày; 70°C/10% 7 ngày; 70°C/75% 1 ngày; 70°C/75% 3 ngày; 70°C/75% 7 ngày; 80°C/50% 1 ngày; 80°C/50% 3 ngày; 80°C/50% 7 ngày.

* Xét các kết quả thu được trong điều kiện 7 ngày bảo quản, các mẫu được bảo quản trong 14 ngày không được phân tích

% khối lượng/khối lượng của hợp chất A và hợp chất B được xác định theo phương trình sau đây:

$$\text{Conc chất chưa biết} = (\text{Diện tích chất chưa biết} / \text{Diện tích chất đã biết}) \text{conc chất đã biết}$$

trong đó chất chưa biết là hợp chất A hoặc hợp chất B và chất đã biết là tiêu chuẩn tham chiếu của hợp chất A có nồng độ đã biết

Kết quả: kết quả UPLC cho dược phẩm A

Điều kiện	% khối lượng/khối lượng của hợp chất B	% khối lượng/khối lượng của hợp chất A
Ban đầu (T0)	0,05	103,0
50°C/75% 3 ngày	0,06	101,3
50°C/75% 7 ngày	0,08	104,0
60°C/50% 3 ngày	0,59	101,1
60°C/50% 7 ngày	1,66	99,5
60°C/50% 7 ngày kín	0,08	100,7
70°C/10% 3 ngày	0,28	103,4
70°C/10% 7 ngày	0,35	103,5
70°C/75% 1 ngày	0,07	104,6
70°C/75% 3 ngày	0,16	87,6
70°C/75% 7 ngày	0,41	82,7
80°C/50% 1 ngày	0,08	102,3
80°C/50% 3 ngày	0,19	102,0
80°C/50% 7 ngày	0,56	97,3

Kết quả: kết quả UPLC cho được phẩm so sánh B

Điều kiện	% khối lượng/khối lượng của hợp chất B	% khối lượng/khối lượng của hợp chất A
Ban đầu (T0)	0,05	89,9
50°C/75% 3 ngày	0,56	94,4
50°C/75% 7 ngày	0,92	95,9
60°C/50% 3 ngày	4,76	90,7
60°C/50% 7 ngày	7,50	90,3
60°C/50% 7 ngày kín	0,28	99,9

70°C/10% 3 ngày	0,79	94,7
70°C/10% 7 ngày	1,33	94,5
70°C/75% 1 ngày	0,44	94,7
70°C/75% 3 ngày	0,92	93,6
70°C/75% 7 ngày	2,74	92,6
80°C/50% 1 ngày	0,71	95,4
80°C/50% 3 ngày	1,63	94,1
80°C/50% 7 ngày	3,15	91,8

Sự hình thành của 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin được làm chậm lại ở được phẩm A so với được phẩm so sánh B.

Nhiều sản phẩm được tạo ra bởi sự phân hủy thuốc, tốc độ phản ứng theo giá trị động học Arrhenius. Giá trị động học Arrhenius phụ thuộc tuyến tính của hàm logarit tự nhiên của tốc độ phản ứng, k, theo nghịch đảo của nhiệt độ tuyệt đối T (R là hằng số của khí và A là chỉ số của entropy của hoạt hóa đối với quy trình).

Độ ẩm có thể có tác dụng đáng kể với các dược phẩm rắn hoặc sản phẩm thuốc; thậm chí đối với phản ứng mà bản thân chúng không gồm nước. Phương trình Arrhenius đã hiệu chỉnh độ ẩm [1] phản ánh cả ảnh hưởng của nhiệt độ và ảnh hưởng của độ ẩm với động học của sự hình thành chất phân hủy.

$$\ln k = \ln A - E_a/RT + B(RH) \quad [1]$$

(k=tốc độ phản ứng; A= chỉ số của entropy của hoạt hóa đối với quy trình; $\ln A$ = tần suất va chạm; E_a = năng lượng hoạt hóa (kcal/mol); R= hằng số khí; T=nhiệt độ; B= yếu tố nhạy độ ẩm; RH=% độ ẩm tương đối)

Việc xác định phương trình Arrhenius đã hiệu chỉnh độ ẩm [1] đối với mỗi chất phân hủy riêng rẽ (qua ASAPprime®) cho phép dự đoán đặc tính của sản phẩm thuốc theo thời gian khi được đặt trong các điều kiện bảo quản khác nhau. Với mỗi chất phân hủy, sơ đồ của $\ln k$ với $1/T$ và RH được xác định sử dụng chương trình đánh giá độ ổn định tăng tốc

(ASAP) ở các điều kiện khắc nghiệt (có nhiệt độ từ 40 lên đến 70°C và RH nằm trong khoảng từ 10 đến 75%).

Các thông số Arrhenius sau đây được sử dụng: $\ln A=24,8$; $E_a=18,8$; $B=0,05$.

Trên cơ sở tiếp cận được mô tả ở trên, dự đoán thời hạn sử dụng cho được phẩm so sánh B là ít hơn 1 tháng với điều kiện là 25°C/ RH 60%. Xét kết quả này, không còn dự đoán được tính toán.

Trên cơ sở tiếp cận được mô tả ở trên, dự đoán thời hạn sử dụng cho được phẩm A được chỉ báo trong các bảng dưới đây.

Dự đoán cho điều kiện 25°C/ RH 60%

Gói mô phỏng	
Vỉ nhựa PVC	2,9 năm
Vỉ nhựa Alu/Alu	3,25 năm
100cc/60 viên nang bình HDPE	5,6 năm
100cc/60 viên nang +2g chất hút ẩm bình HDPE	6,4 năm

Dự đoán cho điều kiện 30°C/ RH 75%

Gói mô phỏng	
Vỉ nhựa PVC	1,5 năm
Vỉ nhựa Alu/Alu	1,8 năm
100cc/60 viên nang bình HDPE	1,7 năm
100cc/60 viên nang +2g chất hút ẩm bình HDPE	2,0 năm

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp làm tăng độ ổn định hóa học của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, cụ thể là bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, có mặt trong dược phẩm bằng cách bổ sung meglumin vào dược phẩm này.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dược phẩm là viên nén hoặc viên nang.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.
4. Phương pháp ngăn chặn, làm hoãn, làm chậm lại hoặc giảm sự chuyển hóa của N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, có mặt trong dược phẩm, thành 6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, bao gồm bước bổ sung meglumin vào dược phẩm này.
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dược phẩm là viên nén hoặc viên nang.
6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, trong đó dược phẩm chứa bazơ N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.
7. Dược phẩm chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó; meglumin; và chất mang dược dụng.
8. Dược phẩm theo điểm 7 chứa từ khoảng 0,1 đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng là meglumin.
9. Dược phẩm theo điểm 7 hoặc 8, trong đó dược phẩm này là viên nén hoặc viên nang.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa từ 0 đến 2% khối lượng/khối lượng là 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này chứa từ 0 đến 0,05% khối lượng/khối lượng là 6,8-dimetoxy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11 chứa từ 2 mg đến 6 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

13. Dược phẩm theo điểm 9 chứa 3 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

14. Dược phẩm theo điểm 9 chứa 4 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

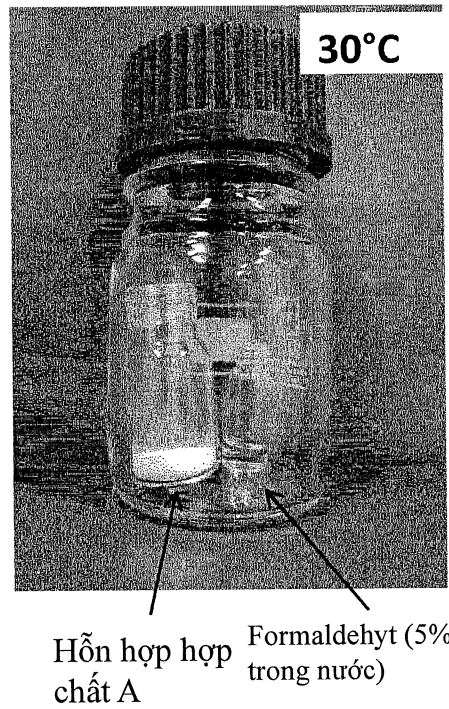
15. Dược phẩm theo điểm 9 chứa 5 mg đương lượng bazơ của N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

16. Dược phẩm theo điểm 11 hoặc 12, trong đó dược phẩm này chứa bazơ N-(3,5-dimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

17. Dược phẩm theo điểm 9 được bao màng bằng lớp bao màng gốc nước.

18. Dược phẩm theo điểm 17 trong đó lớp bao màng gốc nước là hệ giải phóng ngay lập tức gốc PVA, không có polyetylen glycol.

Fig.1



-2/2-

Fig.2

Sự phân hủy của hợp chất A trong hỗn hợp bột chứa meglumin với lượng khác nhau trong thử nghiệm ứng suất formaldehyt

