



(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)



1-0036094

(51)⁷ A61K 45/06; A61P 35/00; A61K
31/4439; A61K 31/519

(13) B

(21) 1-2018-05784

(22) 06/06/2017

(86) PCT/EP2017/063714 06/06/2017

(87) WO2017/211830 14/12/2017

(30) 16173443.9 08/06/2016 EP

(45) 26/06/2023 423

(43) 27/05/2019 374A

(73) SUPPORT-VENTURE GMBH (CH)

c/o Hoffmann & Co AG Lautengartenstr. 14 4052 Basel (CH)

(72) BAUSCH, Alexander (CH).

(74) Công ty cổ phần Tư vấn S&B (S&B CONSULTANT., CORP.)

(54) HỖN HỢP DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến các hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất chủ vận PPAR và chất ức chế P38 để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38 để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến trình điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mặc dù số lượng các phương pháp điều trị ung thư ngày càng tăng nói chung và các liệu pháp điều trị ung thư kết hợp nói riêng, ung thư vẫn là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất trên toàn thế giới sau các bệnh tim mạch và bệnh truyền nhiễm/ký sinh trùng; với số lượng tuyệt đối, con số này tương ứng với 7,6 triệu ca tử vong (khoảng 13% tổng số ca tử vong) trong bất kỳ năm nào. WHO ước tính tử vong do ung thư sẽ tăng lên 13,1 triệu vào năm 2030, trong khi Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ dự kiến sẽ có hơn 1.685.210 trường hợp ung thư mới được chẩn đoán và 595.690 trường hợp tử vong do ung thư ở Mỹ vào năm 2016. Một cuộc khảo sát năm 2012 của McMillan Cancer Support ở Anh đã bộc lộ rằng thời gian sống sót trung bình của bệnh nhân ung thư nói chung đã tăng từ 1 năm lên 6 năm kể từ những năm 1970. Tuy nhiên, đối với nhiều bệnh ung thư bao gồm thực quản, dạ dày, phổi, não và tuyến tụy, sống trung bình đã hầu như không được cải thiện, còn lại ít hơn một năm.

Các số liệu minh họa thực tế rằng ung thư vẫn là tình trạng sức khỏe nghiêm trọng và có nhu cầu cấp thiết cho các loại thuốc chống ung thư mới.

Lý do cơ bản của hóa trị liệu kết hợp trong ung thư là sử dụng các loại thuốc hoạt động theo các cơ chế khác nhau, do đó làm giảm khả năng các tế bào ung thư kháng thuốc sẽ phát triển. Mặt khác, việc sử dụng hai loại thuốc trở lên để điều trị một tình trạng nhất định, chẳng hạn như ung thư, thường gây ra một số vấn đề tiềm ẩn do tương tác phức tạp trong cơ thể giữa các loại thuốc. Tác dụng của bất kỳ loại thuốc nào cũng liên quan đến sự hấp thụ, phân phối và loại bỏ của nó. Khi hai loại thuốc được đưa vào cơ thể, mỗi loại thuốc có thể ảnh hưởng đến sự hấp thụ, phân phối và loại bỏ thuốc kia và do đó, làm thay đổi tác dụng của thuốc kia. Ví dụ, một loại thuốc có thể ức chế, kích hoạt hoặc gây ra sự sản xuất các enzym liên quan đến quá trình chuyển hóa loại bỏ loại thuốc kia. Do đó, khi hai loại thuốc được sử dụng để điều trị cùng một tình trạng, không thể đoán trước được liệu mỗi loại sẽ bổ sung, không có tác dụng hay can thiệp vào hoạt động trị liệu của thuốc kia trong một đối tượng. Không chỉ có thể tương tác giữa hai loại thuốc ảnh hưởng đến hoạt động trị liệu dự định của từng loại thuốc, mà sự tương tác có thể làm tăng mức độ các chất chuyển hóa độc hại. Sự tương tác cũng có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng phụ của từng loại thuốc. Do đó, khi sử dụng hai loại thuốc để điều trị bệnh, không thể đoán trước được sự thay đổi, suy giảm hoặc cải thiện, sẽ xảy ra trong hồ sơ tác dụng phụ của từng loại thuốc. Ngoài ra, rất khó để dự đoán chính xác khi nào ảnh hưởng

của sự tương tác giữa hai loại thuốc sẽ trở nên rõ ràng. Ví dụ, tương tác trao đổi chất giữa các loại thuốc có thể trở nên rõ ràng khi sử dụng thuốc thứ hai, sau khi cả hai đã đạt được nồng độ ổn định hoặc khi ngừng sử dụng một trong các thuốc. Do đó, tác dụng của liệu pháp phối hợp hai hoặc nhiều loại thuốc không thể dự đoán dễ dàng.

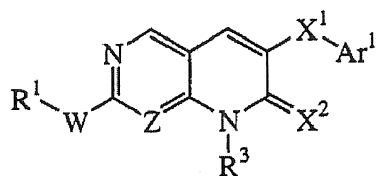
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nó được bất ngờ được tìm thấy rằng sự kết hợp bao gồm một chất chủ vận PPAR, chẳng hạn như pioglitazon và chất ức chế p38, như pamapimot rất hữu ích cho phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư, đặc biệt là ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư gan, ung thư đường tiêu hóa, ung thư huyết học hoặc ung thư thận. Theo mô hình tiêu chuẩn được thiết lập trong nghiên cứu ung thư, người ta đã bất ngờ thấy rằng điều trị bằng việc kết hợp như trên cung cấp hiệu ứng chống khối u tăng lên dựa trên tác dụng của một trong hai tác nhân.

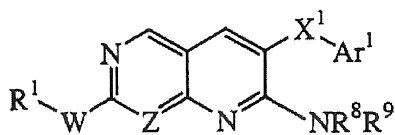
Liên quan đến những phát hiện bất ngờ này, sáng chế theo đây đề cập đến theo các khía cạnh sau đây.

Trong khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) hợp chất có công thức I hoặc II



Công thức I



Công thức II

hoặc muối được dụng, trong đó

Z là N hoặc CH;

W là NR²;

X^1 là O, NR^4 (trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl), S hoặc CR^5R^6 (trong đó R^5 và R^6 độc lập với hydro hoặc alkyl) hoặc $C=O$;

X^2 là O hoặc NR^7 ;

Ar^1 là aryl hoặc aryl dị vòng;

R^2 là hydro, alkyl, axyl, alkoxyacetyl, aryloxyacetyl, alkyl dị vòng acetyl, alkyl dị vòng oxyacetyl hoặc $-R^{21}-R^{22}$ trong đó R^{21} là alkylene hoặc $-C(=O)-$ và R^{22} là alkyl hoặc alkoxy;

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng, alkyl dị vòng, aralkyl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế alkyl dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng, $R^{12}-SO_2$ -xycloamino dị vòng (trong đó R^{12} là haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng hoặc aralkyl dị vòng), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (trong đó Y^1 và Y^2 độc lập hoặc vắng mặt hoặc một nhóm alkylene và R^{11} là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino), (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl hoặc (xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylene- $C(O)-R^{31}$ (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (trong đó Y^3 là $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ hoặc $S(O)_2 NR^{35}$; R^{32} , R^{34} và R^{35} là hydro hoặc alkyl độc lập và R^{33} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng hoặc phenyl được tùy chọn thế) hoặc axyl;

R^7 là hydro hoặc alkyl; và

R^8 và R^9 là hydro, alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (trong đó R^{81} là alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkoxy, aryloxy, amino, alkylamin mono- hoặc di-, arylamino hoặc aryl(alkyl)amino) hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành $=CR^{82}R^{83}$ (trong đó R^{82} và R^{83} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl hoặc phenyl được tùy chọn thế);

và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Ở khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm như được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng như dược phẩm.

Ở khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm như được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng trong một phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong một đối tượng.

Ở khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế p38 kinaza; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong một phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong một đối tượng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Thể tích khối u nguyên phát đo sau khi mổ tử thi được thực hiện vào ngày 46 của nghiên cứu trong mô hình ung thư biểu mô phổi A549 tiêm dưới da được mô tả trong Ví dụ 1. Pioglitazon HCL và pamapimot đều được dùng đơn lẻ (Nhóm 2 và 3, tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4). Dữ liệu được hiển thị so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1). Dữ liệu được mô tả cả dưới dạng phương tiện + SEM (A) và dưới dạng các điểm dữ liệu riêng lẻ cùng với các giá trị trung bình tương ứng và độ trải giữa (B) của chúng. Giá trị P được tính toán so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1) bằng hai phương pháp: sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t không ghép đôi (trong thời gian trống).

Hình 2: Thể tích khối u nguyên phát đo được khi mổ tử thi được thực hiện vào ngày 46 của nghiên cứu trong mô hình ung thư biểu mô phổi A549 tiêm dưới da được mô tả trong Ví dụ 1. Pioglitazon HCL và pamapimot đều được dùng đơn lẻ (Nhóm 2 và 3, tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4). Dữ liệu được hiển thị so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1). Dữ liệu được mô tả cả dưới dạng phương tiện + SEM (A) và dưới dạng các điểm dữ liệu riêng lẻ cùng với các giá trị trung bình tương ứng và độ trải giữa (B) của chúng. Giá trị P được tính toán so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1) bằng hai phương pháp sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t không ghép đôi (trong thời gian trống).

Hình 3: Thể tích khối u nguyên phát đo được sau khi mổ tử thi vào ngày 20 của nghiên cứu trong mô hình ung thư đại tràng tổng hợp theo vị trí được mô tả trong Ví dụ 2. Pioglitazon HCL và pamapimot được dùng đơn lẻ (Nhóm 2 và 3, tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4, tương ứng). Dữ liệu được hiển thị so với Điều khiển phương tiện (Nhóm 1). Dữ liệu được mô tả cả dưới dạng phương tiện + SEM (A) và dưới dạng các điểm dữ liệu riêng lẻ cùng với các giá trị trung bình tương ứng và độ trải giữa (B) của chúng. Giá

trị P được tính toán so với Điều khiển phương tiện (Nhóm 1) bằng hai phương pháp: sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t không ghép đôi (trong thời gian trống).

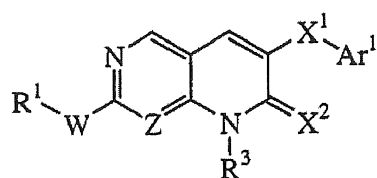
Hình 4: Các biện pháp thể tích khối u nguyên phát sau khi mổ tử thi vào ngày 20 của nghiên cứu trên mô hình ung thư đại tràng tổng hợp theo vị trí được mô tả trong Ví dụ 2. Pioglitazon HCL và pamapimot đều được dùng đơn lẻ (Nhóm 2 và 3, tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4, tương ứng). Dữ liệu được hiển thị so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1). Dữ liệu được mô tả cả dưới dạng phương tiện + SEM (A) và dưới dạng các điểm dữ liệu riêng lẻ cùng với các giá trị trung bình tương ứng và độ trải giữa (B) của chúng. Giá trị P được tính toán so với Chất kiểm soát dẫn thuốc (Nhóm 1) bằng hai phương pháp sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t không ghép đôi (trong thời gian trống).

Mô tả chi tiết sáng chế

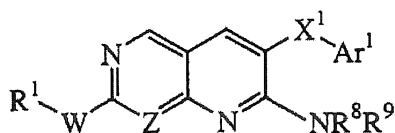
Như đã nêu ở trên, sáng chế hỗn hợp được phẩm bao gồm một chất chủ vận PPAR, chẳng hạn như pioglitazon và một chất ức chế p38, chẳng hạn như pamapimot, được sử dụng cho việc ngăn chặn, làm chậm trễ tiến triển, hoặc điều trị ung thư.

Theo đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) hợp chất có công thức I hoặc II



Công thức I



Công thức II

hoặc muối được dụng, trong đó

Z là N hoặc CH;

W là NR²;

X^1 là O, NR^4 (trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl), S hoặc CR^5R^6 (trong đó R^5 và R^6 là hydro hoặc alkyl độc lập) hoặc $C=O$;

X^2 là O hoặc NR^7 ;

AR^1 là aryl hoặc aryl dị vòng;

R^2 là hydro, alkyl, axyl, alkoxyacetyl, aryloxyacetyl, alkylacetyl dị vòng, alkyloxyacetyl dị vòng hoặc $-R^{21}-R^{22}$ trong đó R^{21} là alkylen hoặc $-C(=O)-$ và R^{22} là alkyl hoặc alkoxy;

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng, aralkyl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế alkyl dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng, $R^{12}-SO_2$ -xycloamino dị vòng (trong đó R^{12} là haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng hoặc aralkyl dị vòng), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (trong đó Y^1 và Y^2 độc lập hoặc không có hoặc một nhóm alkylen và R^{11} là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino), (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl hoặc (xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylen- $C(O)-R^{31}$ (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, mono amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (trong đó Y^3 là $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ hoặc $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} và R^{35} là hydro hoặc alkyl độc lập và R^{33} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng hoặc phenyl được tùy chọn thế) hoặc axyl;

R^7 là hydro hoặc alkyl; và

R^8 và R^9 là hydro độc lập, alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (trong đó R^{81} là alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkoxy, aryloxy, amino, mono- hoặc di-alkylamino, arylamino hoặc aryl(alkyl)amino) hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành $=CR^{82}R^{83}$ (trong đó R^{82} và R^{83} là hydro độc lập, alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl hoặc phenyl được tùy chọn thế);

và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Đối với mục đích làm rõ bản mô tả này, các định nghĩa sau sẽ được áp dụng và bất cứ khi nào thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng theo số ít cũng sẽ bao gồm số nhiều và ngược lại. Nó được hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây là nhằm mục đích mô tả cụ thể hiện các phương án và không nhằm mục đích giới hạn. Các thuật ngữ "bao gồm",

"gồm" và "có" phải được hiểu theo nghĩa mở (ví dụ, có nghĩa là "bao gồm, nhưng không giới hạn,") trừ khi có ghi chú khác.

Các tính năng, số nguyên, đặc tính, hợp chất, các nhóm hóa học hoặc các nhóm được mô tả cùng với một khía cạnh cụ thể, phương án hoặc ví dụ của sáng chế phải được hiểu là có thể áp dụng cho bất kỳ khía cạnh, phương án hoặc ví dụ nào khác được mô tả trong tài liệu này trừ khi không tương thích. Tất cả các tính năng được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm các yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và bản vẽ đi kèm) và/hoặc tất cả các bước của bất kỳ phương pháp hoặc quy trình nào được bộc lộ, có thể được kết hợp trong bất kỳ kết hợp nào, ngoại trừ các kết hợp có ít nhất một số tính năng như vậy và/hoặc các bước loại trừ lẫn nhau. Sáng chế không bị giới hạn trong các chi tiết của bất kỳ phương án nào đã nói ở trên. Sáng chế mở rộng cho bất kỳ tính mới nào, hoặc bất kỳ hỗn hợp các tính mới nào về các tính năng được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm các yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và bản vẽ), hoặc cho bất kỳ tính mới nào, hoặc bất kỳ hỗn hợp các tính mới nào, về các bước của bất kỳ phương pháp nào hoặc quy trình nào được bộc lộ.

Các thuật ngữ "cá nhân", "đối tượng" hoặc "bệnh nhân" sử dụng trong tài liệu này có thể thế cho nhau. Theo một số phương án nhất định, đối tượng là động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn linh trưởng (bao gồm cả linh trưởng người và không phải người). Theo phương án tốt hơn, đối tượng là con người.

Các thuật ngữ "ung thư" và "có tính ung thư" như được sử dụng ở đây đề cập đến hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú thường được đặc trưng bởi sự tăng trưởng tế bào không được kiểm soát. Một "khối u" bao gồm một hoặc nhiều tế bào ung thư. Ví dụ về ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn, ung thư biểu mô, ung thư hạch, bệnh blastoma, sarcoma và bệnh bạch cầu hoặc khối u ác tính. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư như ung thư tế bào vảy (ví dụ ung thư tế bào vảy biểu mô), ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ ("NSCLC"), ung thư biểu mô tuyến của phổi và ung thư biểu mô phổi, ung thư phúc mạc, ung thư tế bào gan, dạ dày hoặc ung thư trong dạ dày bao gồm cả ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tụy, glioblastoma, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, gan, ung thư vú, ung thư đường tiêu hóa (GI), nội mạc tử cung hoặc ung thư trong tử cung, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư thận hoặc trong thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan, ung thư biểu mô hậu môn, ung thư biểu mô dương vật, cũng như ung thư đầu và cổ.

Thuật ngữ "ung thư di căn" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tình trạng ung thư, ví dụ như trạng thái của ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa (GI) nơi các tế bào ung thư được truyền từ vị trí ban đầu đến một hoặc nhiều vị trí khác trong cơ thể, bởi các mạch máu hoặc bạch huyết, để tạo thành một hoặc nhiều khối u thứ cấp tại một hoặc nhiều vị trí hoặc các cơ quan bên cạnh các trang web hoặc cơ quan ban đầu.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây dùng để chỉ $\pm 10\%$ của một phép đo nhất định.

Chất chủ vận PPAR

Thuật ngữ "chất chủ vận PPAR" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một loại thuốc kích hoạt thụ thể kích hoạt peroxisome proliferator (PPAR) như thụ thể PPAR gamma, thụ thể alpha PPAR, thụ thể delta PPAR hoặc kết hợp chúng. Theo phương án tốt hơn, chất chủ vận PPAR theo sáng chế đang kích hoạt PPAR gamma.

Theo phương án khác, chất chủ vận PPAR đã biết là chất chủ vận PPAR gamma được lựa chọn từ danh sách gồm pioglitazon, troglitazon và rosiglitazon hoặc muối được dụng của chúng; hoặc chất chủ vận alpha PPAR được chọn từ danh sách bao gồm các gốc fibrat như fenofibrat (axit fenofibric), clofibrat hoặc gemfibrozil hoặc loại muối được dụng; hoặc chất thụ thể PPAR kép (PPAR alpha/gamma hoặc PPAR alpha/delta) được lựa chọn từ một danh sách gồm aleglitaza, muraglitaza, tesaglitaza, ragaglitaza, saroglitaza, GFT505 và naveglitaza hoặc muối được dụng của chúng; hoặc chất chủ vận delta PPAR như GW501516 hoặc muối được dụng; hoặc một chất chủ vận PPAR (chất chủ vận PPAR alpha/delta/gamma); hoặc chất điều biến PPAR chọn lọc, ví dụ như INT131 hoặc muối được dụng của chúng.

Thông thường chất chủ vận PPAR gamma, chất điều biến PPAR, chất chủ vận PPAR alpha và/hoặc chất chủ vận kép PPAR alpha/gamma được sử dụng theo bối cảnh của sáng chế. Điểm khác biệt là chất chủ vận PPAR gamma, chất chủ vận PPAR alpha và/hoặc chất chủ vận kép PPAR alpha/gamma, chất chủ vận PPAR gamma được sử dụng trong bối cảnh của sáng chế.

Theo phương án tốt hơn, chất chủ vận PPAR theo sáng chế là chất chủ vận gamma hoặc chất điều biến PPAR được chọn từ nhóm bao gồm pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, INT131 hoặc muối được dụng của chúng.

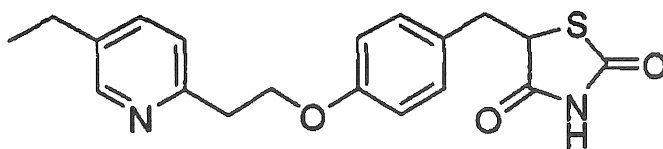
Theo phương án thậm chí tốt hơn nữa, chất chủ vận PPAR là một chất chủ vận PPAR gamma được chọn từ nhóm gồm pioglitazon, rosiglitazon và troglitazon hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án tốt nhất, chất chủ vận PPAR đã biết là pioglitazon hoặc muối được dụng của chúng, ví dụ như pioglitazon hydroclorua.

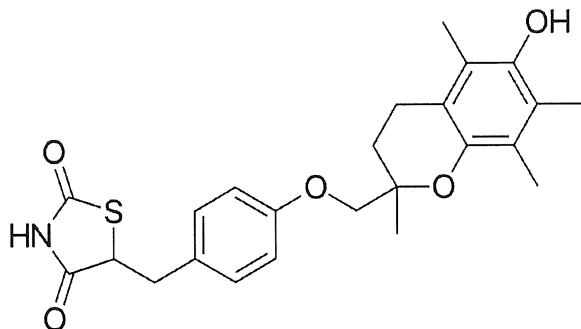
Theo phương án khác, chất chủ vận PPAR đã biết là chất chủ vận PPAR alpha được lựa chọn từ nhóm bao gồm fenofibrat (axit fenofibric), clofibrat và gemfibrozil, tốt hơn là fenofibrat (axit fenofibric) hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án khác, chất chủ vận PPAR đã nêu là chất chủ vận PPAR kép alpha/gamma được lựa chọn từ nhóm bao gồm aleglitazar, muraglitaza, tesaglitaza, ragaglitaza, saroglitaza, GFT505 và naveglitaza hoặc muối được dụng của chúng, tốt hơn là muraglitaza hoặc tesaglitaza hoặc muối được dụng của chúng.

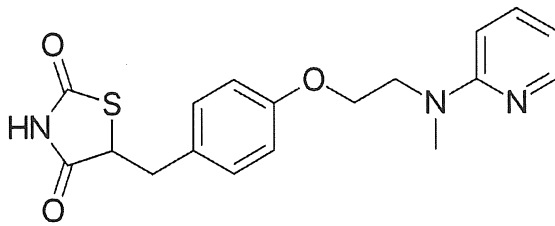
Pioglitazon được mô tả, ví dụ như bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,687,777 hoặc tại Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha, Taton J; PROactive investigators. Lancet, ngày 8 tháng 10 năm 2005; 366(9493): 1279-89 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



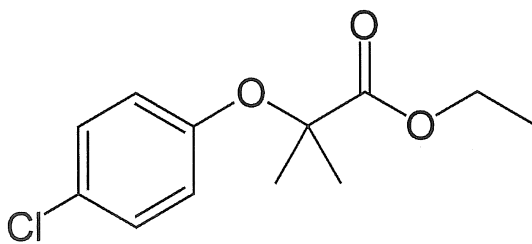
Troglitazon được mô tả, ví dụ như trong Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bainey N, Kahn SE, Shamoon H, Hamman RF, Knowler WC, Nathan DM, Antshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. J Clin Metocrinol Metab, tháng 4.2007; 92(4): 1502-9 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



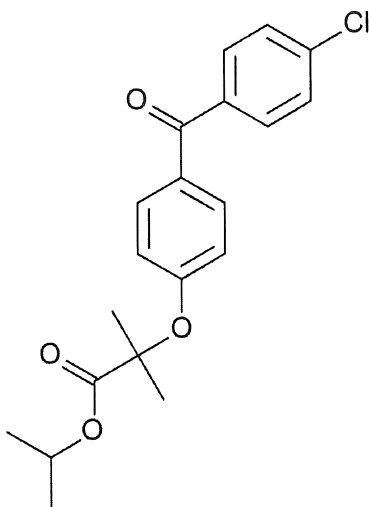
Rosiglitazon được mô tả, ví dụ như trong Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med. ngày 14 tháng 6 2007; 356 (24): 2457-71. Erratum tại: N Engl J Med. ngày 5/7/2007; 357 (1): 100. Fenofibrat được mô tả, ví dụ như trong Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K, Marcovina S, Mychaneckyj JC, O'Connor PJ, Sperl-Hillen JA. Diabetologia, tháng 6/2012; 55(6): 1641-50 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



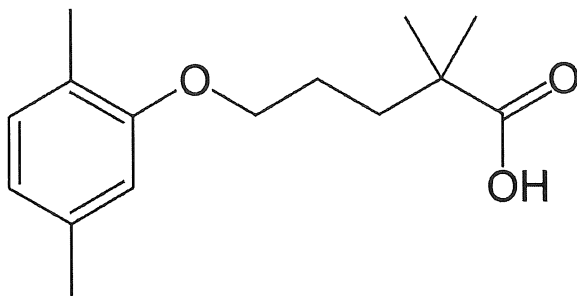
Clofibrat được mô tả ví dụ trong Rabkin SW, Hayden M, Frohlich J. Atherosclerosis. tháng 10/1988; 73(2-3): 233-40 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



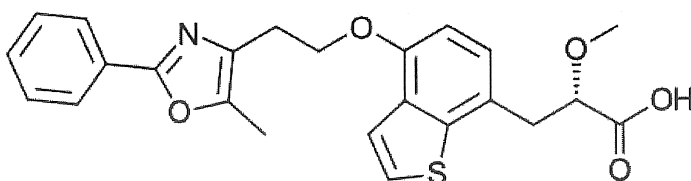
Fenofibrat (axit fenofibric) được mô tả, ví dụ như trong Schima SM, Maciejewski SR, Hilleman DE, Williams MA, Mohiuddin SM. Expert Opin Pharmacother. tháng 4/2010; 11(5): 731-8 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



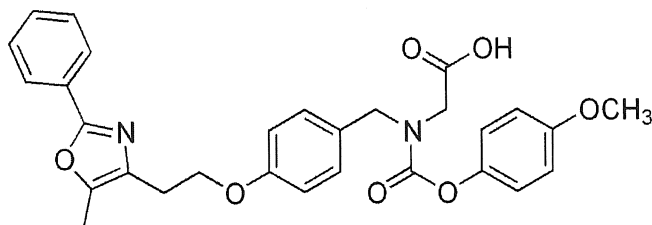
Gemfibrozil được mô tả, ví dụ như trong Adabag AS, Mithani S, An Anoul B, Collins D, Bertog S, Bloomfield HE; erans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group, Am Heart J, tháng 5/2009; 157(5): 913-8 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



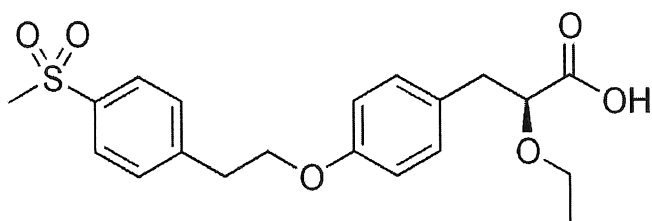
Aleglitazar được mô tả, ví dụ như trong Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Nean B, Manmberg K, Wedel H, Buse JB, Henry RR, We Richt A, Cannata R, Svensson A, Volz D, Grobbee; AleCardio Investigators. JAMA. 16/4/2014; 311(15): 1515-25 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



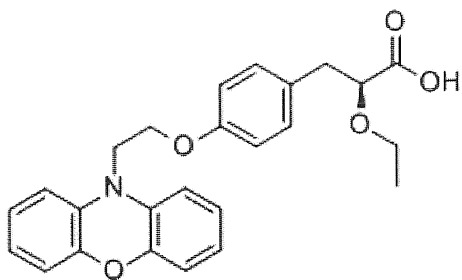
Muraglitaza được mô tả, ví dụ như trong Fernandez M, Gastandelli A, Triplitt C, Hardies J, Casolaro A, Petz R, Tantiwong P, Musi N, Cersosimo E, Ferrannini E, DeFronzo RA. Diabetes Obes Metab. Tháng 10/2011; 13(10): 893-902 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



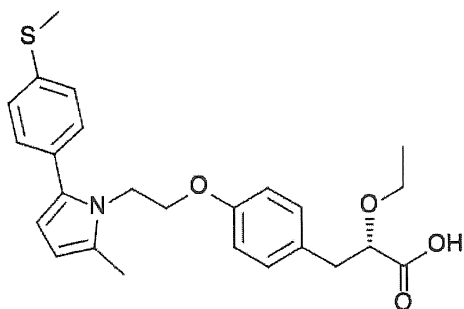
Tesaglitaza được mô tả, ví dụ như trong Bays H, McElhattan J, Bryzinski BS; Nhóm nghiên cứu GANLANT 6. Diab Vasc Dis Res. tháng 9/2007; 4(3): 181-93 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



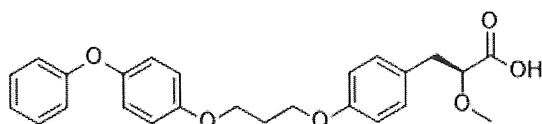
Ragaglitaza được mô tả, ví dụ như trong Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Nunez M, Reinhardt RR; Ragaglitazar Dose-Ranging Study Group. Diabetes Care, tháng 6/2004; 27(6): 1324-9 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



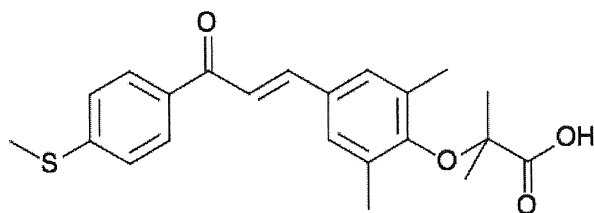
Saroglitaza được mô tả ví dụ như trong Agrawal R. Curr Drug Targets, tháng 2/2014; 15 (2): 151-5. và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



Naveglitaza được mô tả ví dụ như trong Ahlawat P, Srinivas NR. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Tháng 7 – tháng 9 năm 2008; 33(3): 187-90. GW501516 được mô tả ví dụ như trong Wang X, Sng MK, Foo S, Chong HC, Lee WL, Tang MB, Ng KW, Luo B, Choong C, Wong MT, Tong BM, Chiba S, Loo SC, Zhu P, Tan NS. J Control Release; 197: 138-47 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

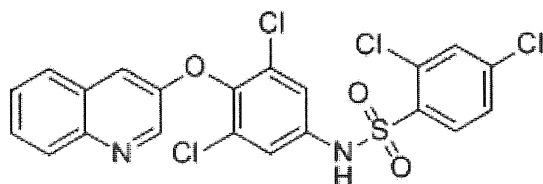


GFT505 được mô tả, ví dụ như trong Cariou B, Staels B. Expert Opin Investig Drugs. tháng 10/2014; 23 (10): 1441-8 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



INT131 được mô tả, ví dụ như trong. Taygerly JP, McGee LR, Rubenstein SM, Houze JB, Cushing TD, Li Y, Motani A, Chen JL, Frankmoelle W, Ye G, Learned MR, Jaen J, Miao S, Timmermans PB, Thoolen M, Kearney P, Flygare, Beckmann H, Weiszmann J, Lindstrom M, Wanker N, Liu J, Biermann D, Wang Z, Hagiwara A, Iida

T, Aramaki H, Kitao Y, Shinkai H, Furukawa N, Nishiu J, Nakamura M. Bioorg Med. 15 tháng 2/2013; 21(4): 979-92 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

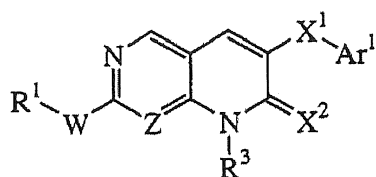


Kích hoạt PPAR bằng chất chủ vận PPAR thường mạnh trong phạm vi phân tử nano thấp đến phạm vi phân tử siêu vi, ví dụ trong phạm vi 0,1 nM đến 100 μ M. Trong một số phương án, kích hoạt PPAR yếu hoặc một phần, tức là sử dụng chất chủ vận PPAR trong các phương pháp của sáng chế mang lại sự kích hoạt tối đa thụ thể PPAR trong hệ thống báo cáo xét nghiệm từ 10% đến 100% so với chất chủ vận PPAR tham chiếu được biết là gây ra kích hoạt PPAR tối đa.

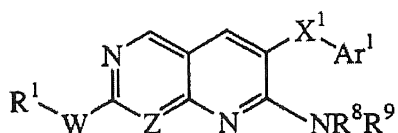
Chất ức chế p38

Thuật ngữ "chất ức chế p38" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ thuốc ức chế kinaza protein hoạt hóa p38 (MAP), như p38- α (MAPK14), p38- β (MAPK11), p38- (MAPK12/ERK6) và/hoặc p38- δ (MAPK13/SAPK4).

Thuật ngữ "chất ức chế p38" bao gồm các chất ức chế p38 như các hợp chất có công thức I và II



Công thức I



Công thức II

hoặc muối được dụng, trong đó

Z là N hoặc CH;

W là NR²;

X^1 là O, NR^4 (trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl), S hoặc CR^5R^6 (trong đó R^5 và R^6 là hydro hoặc alkyl độc lập) hoặc $C=O$;

X^2 là O hoặc NR^7 ;

AR^1 là aryl hoặc aryl dị vòng;

R^2 là hydro, alkyl, axyl, alkoxyacetyl, aryloxyacetyl, alkyl dị vòng acetyl, alkoxyacetyl dị vòng hoặc $-R^{21}-R^{22}$ trong đó R^{21} là alkylen hoặc $-C(=O)-$ và R^{22} là alkyl hoặc alkoxy;

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng, aralkyl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế alkyl dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng, $R^{12}-SO_2$ -xycloamino dị vòng (trong đó R^{12} là haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng hoặc aralkyl dị vòng), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (trong đó Y^1 và Y^2 độc lập hoặc không có hoặc một nhóm alkylen và R^{11} là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino), (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl hoặc (xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylen- $C(O)-R^{31}$ (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, mono amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (trong đó Y^3 là $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ hoặc $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} và R^{35} là hydro hoặc alkyl độc lập và R^{33} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng hoặc phenyl được tùy chọn thế) hoặc axyl;

R^7 là hydro hoặc alkyl; và

R^8 và R^9 là hydro độc lập, alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (trong đó R^{81} là alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkoxy, aryloxy, amino, mono- hoặc di-alkylamino, arylamino hoặc aryl(alkyl)amino) hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành $=CR^{82}R^{83}$ (trong đó R^{82} và R^{83} là hydro độc lập, alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl hoặc phenyl tùy chọn thế).

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ có ý nghĩa được đưa ra dưới đây:

"Axyl" có nghĩa là gốc $-C(O)R$, trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, phenyl hoặc phenylalkyl trong đó alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl và phenylalkyl được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở formyl, acetyl, xyclohexylacetyl, xyclohexylmethylacetyl, benzoyl, benzylacetyl, và các loại tương tự.

"Axylamino" có nghĩa là gốc $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}$, trong đó R' là hydro hoặc alkyl, và R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, phenyl hoặc phenylalkyl trong đó alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl và phenylalkyl được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở formylamino, acetylamino, xyclohexylcacbonylamino, xyclohexylmetyl-cacbonylamino, benzoylamino, benzylcacbonylamino, và các loại tương tự.

"Alkoxy" có nghĩa là gốc $-\text{OR}$ trong đó R là một alkyl như được định nghĩa ở đây. Ví dụ là methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy và những thứ tương tự.

"Alkyl" có nghĩa là gốc hydrocacbon đơn bão hòa tuyến tính của một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon đơn bão hòa phân nhánh của ba đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ là metyl, etyl, propyl, 2-propyl, n-butin, iso-butin, tert-butin, pentin, và các loại tương tự.

"Alkylen" có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị hai hóa trị bão hòa tuyến tính của một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc một hydrocacbon hóa trị hai hóa trị bão hòa phân nhánh an của ba đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ là metylen, etylen, 2,2-di-metyletylen, propylen, 2-metylpropylen, butylen, pentylen, và các loại tương tự.

"Aryl" có nghĩa là một đơn vòng đơn trị hoặc hydrocacbon thơm hai vòng gốc hóa học được tùy chọn thế một cách độc lập với một hoặc nhóm thế khác, tốt hơn là một, hai hoặc ba nhóm thế tốt hơn lựa chọn từ nhóm bao gồm alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, $\text{Y-C}(\text{O})-\text{R}$ (trong đó Y vắng mặt hoặc một nhóm alkylen và R là hydro, alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino), alkyl dị vòng, alkyloxy dị vòng, alkylamino dị vòng, alkyloxy dialkylamino dị vòng, alkylsulfonamino, alkylsulfonamino dị vòng, sulfonamido, metylendioxy, etylendioxy, xyclyl dị vòng hoặc xyclylalkyl dị vòng. Cụ thể hơn, thuật ngữ aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở phenyl, clorophenyl, metoxyphenyl, 2-florophenyl, 2,4-Diflorophenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl và các dẫn xuất của chúng. Theo phương án tốt hơn, thuật ngữ aryl dùng để chỉ 2,4-Di-florophenyl.

"Aryloxy" có nghĩa là gốc $-\text{OR}$ trong đó R là aryl như được định nghĩa ở đây, ví dụ phenoxy.

"Aryloxycacbonyl" có nghĩa là gốc $\text{R-C}(=\text{O})-$ trong đó R là aryloxy, ví dụ phenoxycacbonyl.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng đơn bão hòa gồm ba đến bảy vòng cacbon hoặc cụ thể hơn là các hợp chất cụ thể được liệt kê trong các bảng đính kèm hoặc được mô tả trong các ví dụ. Điều này được hiểu rằng các gốc này cũng có thể được nhóm lại trong một nhóm chỉ bao gồm các gốc như vậy nhưng là ứng dụng ưu tiên

thứ nhất hoặc thứ hai hoặc của cả hai ứng dụng ưu tiên, ví dụ như xyclopropyl, xyclobutin, xyclohexyl, 4-metyl-xyclohexyl và các loại tương tự.

"Xycloalkylalkyl" có nghĩa là gốc $-R^a R^b$ trong đó R^a là nhóm alkylen và R^b là nhóm xycloalkyl như được định nghĩa ở đây, ví dụ, xyclohexylmetyl, và các loại tương tự.

"Xycloalkyl thế" có nghĩa là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở đây với một, hai hoặc ba (tốt hơn là một) các nguyên tử hydro vòng độc lập được thế bằng xyano hoặc $-YC(O)R$ (trong đó Y vắng mặt hoặc một nhóm alkylen và R là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc phenyl được tùy chọn thế) hoặc cụ thể hơn là các hợp chất cụ thể được liệt kê trong bảng đính kèm hoặc được mô tả trong các ví dụ.

"Di-alkylamino" có nghĩa là gốc $-NRR'$ trong đó R và R' đại diện độc lập cho một nhóm alkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở di-metyl-amino, metyletylamino, di-(1-metyletyl)amino, (metyl)(hydroxymetyl)amino, (xyclohexyl)(metyl)amino, (xyclohexyl)(etyl)propyl)amino, (xyclohexylmetyl)(metyl)amino, (xyclohexylmetyl)(etyl)amino, và các loại tương tự.

"Halogen" có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot, chủ yếu là flo và clo.

"Haloalkyl" có nghĩa là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khí halogen giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ: $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, và các loại tương tự.

"Alkyl dị vòng" có nghĩa là gốc alkyl như được định nghĩa ở đây trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử hydro đã được thế bằng một nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^a$, $-N(O)_n R^b R^c$ (trong đó n là 0 hoặc 1 nếu R^b và R^c đều là alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl độc lập và 0 nếu không) và $-S(O)_n R^d$ (trong đó n là một số nguyên từ 0 đến 2), với sự hiểu rằng điểm gắn của gốc alkyl dị vòng thông qua một nguyên tử cacbon, trong đó R^a là hydro, axyl, alkoxyacbonyl, alkyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl; R^b và R^c độc lập với nhau hydro, axyl, alkoxyacbonyl, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- hoặc di-alkylaminosulfonyl, aminoalkyl, mono- hoặc di-alkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkylsulfonyl hoặc alkoxyalkylsulfonyl; và khi n bằng 0, R^d là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl hoặc phenyl được tùy chọn thế, và khi n là 1 hoặc 2, R^d là alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, phenyl tùy chọn thế, amino, axyl. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở 2-hydroxyetyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl, 2-hydroxy-1-metyletyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-hydroxymetyletyl, 3-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxybutyl, 2-hydroxy-1-metinpropyl, 3-hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-propyl, 2-

aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-metylsulfonyletyl, aminosulfonylmetyl, aminosulfonyletyl, aminosulfonylpropyl, metylaminosulfonylmetyl, metylaminosulfonyletyl, metylaminosulfonylpropyl, và như thế, tốt hơn là 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-propyl hoặc 2-hydroxy-1-metyletyl.

"Alkyl dị vòng cacbonyl" có nghĩa là nhóm $R^a-C(=O)-$, trong đó R^a là nhóm alkyl dị vòng. Ví dụ đại diện bao gồm acetinoxymetincacbonin, aminometylcacbonyl, 4-acetyloxy-2,2-dimetyl-butan-2-oin, 2-amino-4-metyl-pentan-2-oin, và các loại tương tự.

"Alkyl dị vòngoxy" có nghĩa là nhóm R^a-O- , trong đó R^a là nhóm alkyl dị vòng. Ví dụ đại diện bao gồm $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-)$, và các loại tương tự.

"Alkyl dị vòng oxycarbonyl" có nghĩa là nhóm $R^a-C(=O)-$, trong đó R^a là alkyl dị vòngoxy. Các ví dụ đại diện bao gồm 1-axetyloxy-metoxycarbonyl($Me-C(=O)-OCH_2-OC(=O)-$) và các loại tương tự.

"Aryl dị vòng" có nghĩa là gốc đơn cực hoặc lưỡng phân gồm 5 đến 12 nguyên tử vòng có ít nhất một vòng thơm chứa một, hai hoặc ba vòng dị vòng được chọn từ N, O hoặc S, các nguyên tử vòng còn lại là C, được hiểu rằng điểm đính kèm của gốc aryl dị vòng sẽ nằm trên một vòng thơm. Vòng aryl dị vòng được tùy chọn thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế, được chọn từ alkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, hydroxy, alkoxy, halogen, nitro hoặc xyano. Cụ thể hơn là thuật ngữ aryl dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn, pyridyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, trivoly, imidazolylisoindolyl, benzoxazolyl, quinolyl, tetra-hydroquinolyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl hoặc benzothienyl, imidazo [1,2-a] -pyridinyl, imidazo [2,1-b] thiazolyl và các dẫn xuất của chúng.

"Aralkyl dị vòng" có nghĩa là gốc $-R^1R^b$ trong đó R^1 là một nhóm alkyl và R^b là một nhóm dị vòng, ví dụ như pyridin-3-ylmetyl, imidazolyletyl, pyridinyletyl, 3-(benzofuran-2-in) propyl, và như thế.

"Alkyl dị vòng nhóm thế xycloalkyl" có nghĩa là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở đây trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử hydro trong gốc xycloalkyl đã được thế bằng một nhóm alkyl dị vòng với gốc alkyl dị vòng được gắn với gốc alkyl dị vòng. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở 1-hydroxymetylxyclopentyl, 2-hydroxymetylxyclohexyl, và các loại tương tự.

"Nhóm thế xycloalkyl dị vòng" có nghĩa là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở đây trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử hydro trong gốc xycloalkyl đã được thế bằng một nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydroxy, alkoxy, amino, axylamino, axylamino ($C=O$), imino, hydroimino ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (trong đó R' là hydro hoặc alkyl và R^d là alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, amino, mono-alkylamino hoặc di-

alkylamino), -XYC(O)R(trong đó X là O hoặc NR', In à alkylen hoặc vắng mặt, R là hydro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc phenyl được tùy chọn thế và R' là H hoặc alkyl), hoặc -S(O)_nR(trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2) sao cho khi n bằng 0, R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl tùy chọn thế phenyl hoặc thienin, và khi n là 1 hoặc 2, R là alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl tùy chọn thế phenyl, thienyl, amino, axylamino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-, 3- hoặc 4-hydroxyxyclohexyl, 2-, 3-, hoặc 4-aminoxyclohexyl, 2-, 3- hoặc 4-metansulfonamido-xyclohexyl, và các loại tương tự, tốt hơn là 4-hydroxyxyclohexyl, 2-aminoxyclohexyl hoặc 4-metansulfonamido-xyclohexyl.

"Nhóm thế xycloalkyl-alkyl dị vòng" có nghĩa là gốc R^aR^b- trong đó R^a là gốc xycloalkyl dị vòng và R^b là gốc alkylen.

"Xycloamino dị vòng" có nghĩa là gốc vòng hóa trị I bão hòa từ 4 đến 8 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng là N và các nguyên tử vòng còn lại là những ví dụ C. Đại diện bao gồm piperidin và pyrrolidin.

"Xyclyl dị vòng" có nghĩa là gốc xyclic không thơm hoặc không bão hòa của 3 đến 8 nguyên tử vòng trong đó một hoặc hai nguyên tử vòng là các yển mạch được chọn từ N, O hoặc S(O)_n(trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2), các nguyên tử vòng còn lại là C, trong đó một hoặc hai nguyên tử C có thể tùy chọn được thế bằng nhóm cacbonin. Vòng xylyl dị vòng chưa thể tùy chọn một cách độc lập với một, hai, hoặc ba thế được chọn từ alkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, halo, nitro, xyano, xyanoalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkyl amino, di-alkylamino, aralkyl, -(X)_n-C(O)R (trong đó X là O hoặc NR', n là 0 hoặc 1, R là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy (khi n là 0), alkoxy, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc phenyl thế và R' là H hoặc alkyl), -alkylen-C(O)R^a(trong đó R^a là alkyl, OR hoặc NR'R" và R là hydro, alkyl hoặc haloalkyl và R' và R" là hydro hoặc alkyl độc lập), hoặc -S(O)_nR(trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2) sao cho khi n bằng 0, R là hydro, alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl và khi n là 1 hoặc 2, R là alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, amino, acinam mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc alkyl dị vòng. Cụ thể hơn xylyl dị vòng hạn bao gồm, nhưng không giới hạn, tetrahydropyranyl, piperidino, N-metinpiperidin-3-yl, piperazino, N-metinpyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino-1-oxit, thiomorpholino -1,1-dioxit, 4-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-thiopyranyl), pyrrolinyl, imidazoliny, N-metansulfonyl-piperidyl-4-in và các dẫn xuất của chúng.

"Xyclyl dị vòngXyclylalkyl dị vòng" có nghĩa là gốc -R^aR^b trong đó R^a là nhóm alkylen và R^b là nhóm xylyl dị vòng như được định nghĩa ở trên, ví dụ tetrahydropyran-2-inmetyl, 2- hoặc 3-piperidinylmetyl, 3-(4-metyl piperazin-1-yl) propyl và các loại tương tự.

"(Xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl" có nghĩa là gốc alkyl trong đó hai nguyên tử hydro đã được thế bằng nhóm xyclyl dị vòng và nhóm xycloalkyl.

"(Xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl" có nghĩa là gốc alkyl trong đó hai nguyên tử hydro đã được thế bằng một nhóm xyclyl dị vòng và một nhóm aryl dị vòng.

"Xyclyl dị vòng spiro xycloalkyl" có nghĩa là gốc spiro bao gồm một vòng xycloalkyl và một vòng dị vòng với mỗi vòng có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng và hai vòng chỉ có một nguyên tử cacbon chung, được hiểu rằng điểm gắn của dị vòng gốc spiro xycloalkyl là thông qua vòng xycloalkyl. Các gốc spiro được hình thành khi hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon của gốc xycloalkyl được thế bằng một nhóm xyclyl dị vòng như được định nghĩa ở đây, và có thể được thế bằng alkyl, hydroxy, hydroxyalkyl hoặc oxo. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1, 4-dioxaspiro [4.5] decan-8-yl, 1,3-diazaspiro [4.5] decan-8-yl, 2,4-dion-1,3diazaspiro [4.5] decan-8-yl, 1,5-dioxa-spiro [5,5] undecan-9-yl, (3-hydroxymetyl-3-metyl)-1, 5-dioxa-spiro [5.5] undecan-9-yl, và các loại tương tự.

"Hydroxyalkyl" có nghĩa là gốc alkyl như được định nghĩa ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai hoặc ba nhóm hydroxy, với điều kiện là cùng một nguyên tử cacbon không mang nhiều hơn một nhóm hydroxy. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metinpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, -dihydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-di-hydroxybutyl và 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl, tốt hơn là 2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxy-2-hydroxyetyl. Theo đó, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hydroxyalkyl" được sử dụng để định nghĩa một hỗn hợp con của các nhóm alkyl dị vòng.

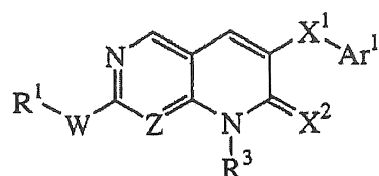
"Mono-alkylamino" có nghĩa là gốc -NHR trong đó R là một nhóm alkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl như được định nghĩa ở trên, ví dụ metylamino, (1-metyletyl)amino, hydroxymetylamino, xyclohexylamino, xyclohexylmetylamino, xyclohexyletylamino, và các loại tương tự.

"Phenyl được tùy chọn thế" có nghĩa là một vòng phenyl được tùy chọn thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl dị vòng, halo, nitro, xyro, metylendioxy, etylendioxy và axyl.

"Muối được dụng" của một hợp chất có nghĩa là một loại muối được dụng và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Các muối này bao gồm: (1) muối bổ sung axit, được tạo thành từ các axit vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các loại tương tự; hoặc được hình thành với các

axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit manonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, 3-(4-hydroxy-benzoyl) axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, 1,2-etan-disulfonic axit, 2-hydroxyetansulfonic axit, axit benzensulfonic, axit 4-clorobenzenesulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, 4-metylbixyclo [2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic axit, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit tri-metyloxetic, axit butyloxetic, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glonic axit stearic, axit muconic, và các chất tương tự; hoặc (2) Các muối được hình thành khi một proton hiện có tính axit trong hợp chất gốc hoặc được thế bằng một ion kim loại, ví dụ như một alkoxyl ion kim loại, một đất alkoxyl kim loại ion, hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với một cơ sở hữu cơ như etanolamin, di-etanolamin, tri-etanolamin, trometamin, N-metylglucamin, và các loại tương tự.

Theo phương án, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I



Công thức I

hoặc muối được dụng, trong đó

Z là N hoặc CH;

W là NR²;

X¹ là O, NR⁴ (trong đó R⁴ là hydro hoặc alkyl), S hoặc CR⁵R⁶ (trong đó R⁵ và R⁶ là hydro hoặc alkyl độc lập) hoặc C=O;

X² là O hoặc NR⁷;

AR¹ là aryl hoặc aryl dị vòng;

R² là hydro, alkyl, axyl, alkoxycarbonyl, aryloxyaryloxycarbonyl, alkyl dị vòng carbonyl, alkyloxycarbonyl dị vòng hoặc -R²¹-R²² trong đó R²¹ là alkylen hoặc -C(=O)- và R²² là alkyl hoặc alkoxy;

R¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng, aralkyl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế alkyl dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng, R¹²-SO₂-xycloamino dị vòng (trong đó R¹² là haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng hoặc aralkyl dị vòng), -Y¹-C(O)-Y²-

R^{11} (trong đó Y^1 và Y^2 độc lập hoặc không có hoặc một nhóm alkylen và R^{11} là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino), (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl hoặc (xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylen-C(O)- R^{31} (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy amino, mono-alkylamino, di-alkylamino hoặc NR^{32} - Y^3 - R^{33} (trong đó Y^3 là -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ hoặc S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} và R^{35} là hydro hoặc alkyl độc lập và R^{33} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng hoặc phenyl được tùy chọn thế) hoặc axyl; và

R^7 là hydro hoặc alkyl

và tùy chọn một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó X^1 là NR^4 và X^2 là NR^7 hoặc X^1 và X^2 là mỗi O, trong đó R^4 và R^7 như được định nghĩa ở trên.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó W là NR^2 , trong đó R^2 là hydro, alkyl, axyl hoặc alkoxyacarbonyl, tốt hơn là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Theo phương án khác, các chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất của công thức I trong đó R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế alkyl dị vòng, xycloalkyl nhóm thế dị vòng, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng hoặc (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng hoặc xyanoalkyl.

Theo phương án tiếp theo, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^1 là xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl thế dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng, xycloalkyl thế dị vòng.

Theo phương án khác, các chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất của công thức I trong đó R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkyl-C(O)- R^{31} (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino hoặc di-alkylamino) hoặc axyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là hydro, alkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là hydro, alkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng hoặc xyanoalkyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl.

Theo phương án khác, các chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất của công thức I trong đó X^1 và X^2 đều là O.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^1 là alkyl hoặc alkyl dị vòng.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^1 là alkyl dị vòng, tốt hơn là 3-hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-propyl hoặc 2-hydroxy-1-metyletyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là alkyl hoặc alkyl dị vòng.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là alkyl, tốt hơn là metyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó R^3 là alkyl dị vòng, tốt hơn là 2-hydroxy-propyl.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó W là NH.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó Z là N.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó AR^1 là aryl, tốt hơn là thế aryl, tốt hơn nữa là aryl được thế bằng hai nhóm thế halo, tốt nhất là aryl được thế bằng hai nhóm thế halo ở vị trí ortho và para.

Theo phương án khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó X^1 là NR^4 và X^2 là NR^7 hoặc X^1 và X^2 là mỗi O, trong đó R^4 và R^7 được xác định ở trên; và trong đó

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkyl dị vòng thế, xycloalkyl dị vòng thế, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng và trong đó

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylen-C(O)- R^{31} (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono-alkylamino và trong đó

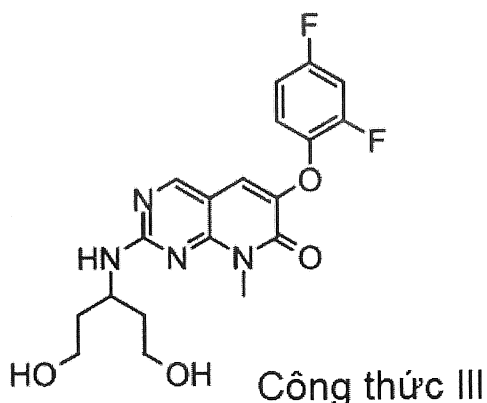
W là NR^2 , trong đó R^2 là hydro, alkyl, axyl hoặc alkoxycacbonyl; và trong đó

AR^1 là aryl; và trong đó

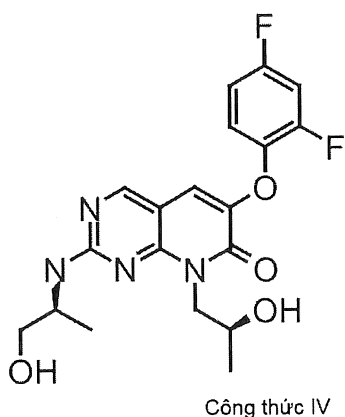
Z là N.

Theo phương án tốt hơn, chất ức chế p38 theo sáng chế là hợp chất có công thức I trong đó X^1 và X^2 là mỗi O và trong đó Z là N và trong đó W là NH và trong đó AR^1 được thế aryl và trong đó R^1 là alkyl dị vòng và trong đó R^3 là alkyl hoặc alkyl dị vòng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, chất ức chế p38 theo sáng chế là pamapimot, có tên hóa học 6-(2,4-Diflorophenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-propylamino]-8-metyl-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-on và công thức hóa học III hoặc muối được dụng của chúng.



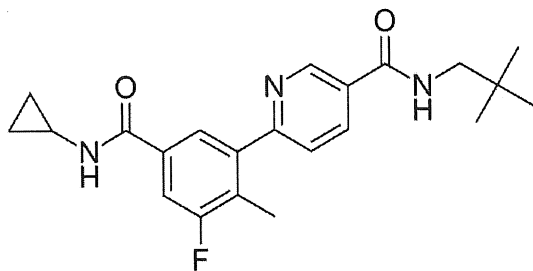
Theo phương án tốt hơn khác, chất ức chế p38 theo sáng chế là R9111, có tên hóa học là 6-(2,4-Diflorophenoxy)-2-[(*S*)-2-hydroxy-1-metyl-etyl-amino]-8-[(*S*)-2-hydroxy-propyl]-8H-pyrido[2,3-*d*] pyrimidin-7-on và công thức hóa học IV hoặc một loại muối được dụng của chúng.



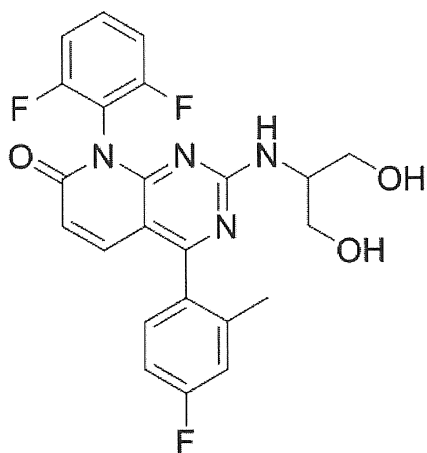
Theo phương án tốt hơn khác, chất ức chế p38 theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, Dilmapimot, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796804, BIRB 796 SB 239063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949 hoặc một loại muối được dụng. Trong một nhiều hiện thân ưa thích, các chất ức chế p38 theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, Arry-371.797, LY2228820, R9111, PH-797.804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239.063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949 hoặc muối được dụng.

Pamapimot và tổng hợp của nó được mô tả, ví dụ như trong WO2008/151992 và trong WO2002/064594 và trong ví dụ Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, LeafferD, Kim YN, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dan Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM và Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity, J Pharmacol Exp Ther. Tháng 12 năm 2008 327: 610-619.

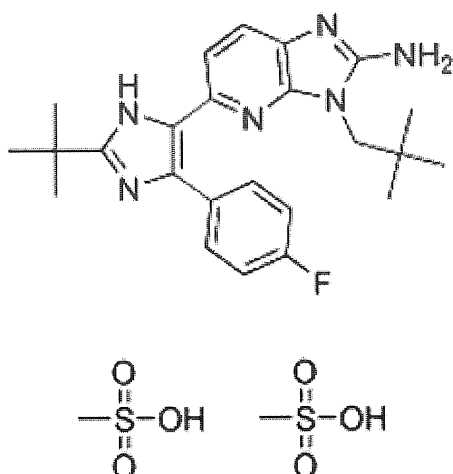
Losmapimot được mô tả trong ví dụ Cheriyan J, Webb AJ, Sarov-Blat L, Elkhawad M, Wanlace SM, Mäki-Petäjä KM, Collier DJ, Morgan J, Fang Z, Willette RN, Lepore JJ, Cockcroft JR, Sprecher DL, Wil. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia. Circulation. ngày 8 tháng 2 năm 2011; 123 (5): 515-23 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



Dilmapimot được mô tả trong ví dụ Christie JD, Vaslef S, Chang PK, MaYAK, Gunn SR, Yang S, Hades K, Kahl L, PowleyYWM, Lipson DA, Bainiffe AI, LazaaRAN. A Randomized Dose-Escalation Study of the Safety and Anti-Inflammatory Activity of the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Dilmapimod in Severe Trauma Subjects at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. tháng 9/2015; 43 (9): 1859-69 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

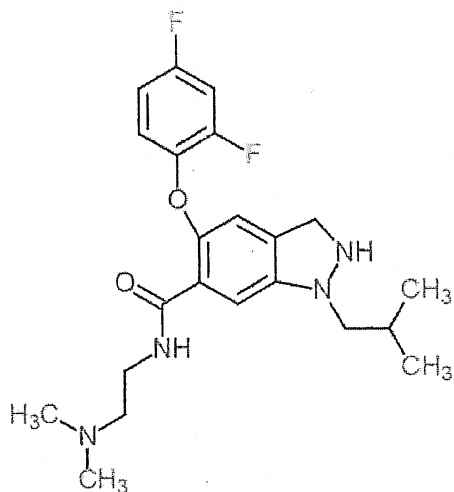


Ly 2228820 được mô tả trong các ví dụ, Stancato LF, Starling JJ, Tate C, Velasco JA, Wang Y, Ye XS. Characterization of LY228820 dimesylate, a potent and selective inhibitor of p38 MAPK with antitumor activity. Mol Cancer Ther. tháng 2/2014; 13 (2): 364-74 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

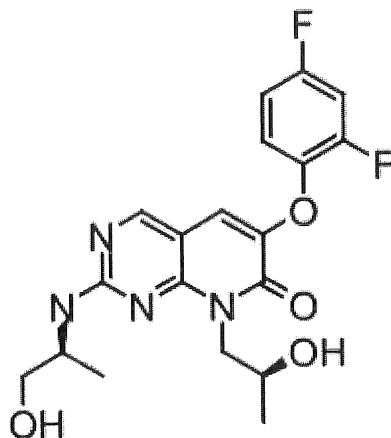


AZD7624 được mô tả tại Patel N, Cunoosamy D, Hegelund-Myrback T, Pehrson R, Taib Z, Jansson P, Lundin S, Greenaway S, Clarke G, Siew L. AZD7624, an inhaled p38 inhibitor for COPD, attenuates lung and systemic inflammation after LPS Challenge in humans. Eur Resp J. DOI: 10.1183/13993003. 1 tháng 9 năm 2015.

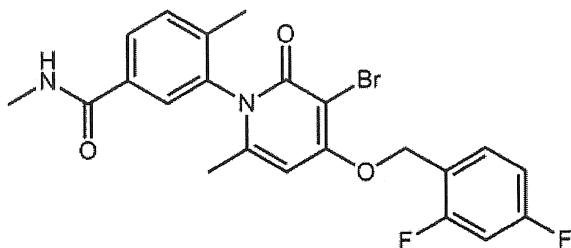
ARRY-371797 được mô tả trong ví dụ: Manyir A, Wu W, Choi JC, Iwata S, Morrow J, Homma S, Worman HJ. Abnormal p38 α mitogen-activated protein kinase signaling in dilated cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. Hum Mol Genet. ngày 1 tháng 10 năm 2012; 21 (19): 4325-33 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



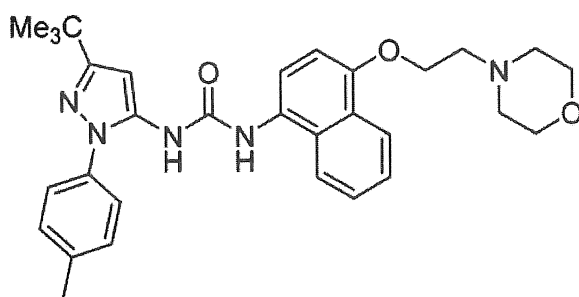
R9111 và tổng hợp của nó được mô tả trong WO2005/047284 và ví dụ Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim YN, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dan Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM và Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity J Pharmacol Exp Ther. Tháng 12 năm 2008 327: 610-619 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



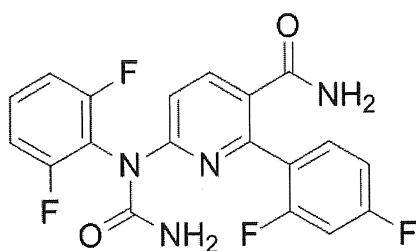
PH-797804 được mô tả trong ví dụ như Xing L, Devadas B, Devraj RV, Selness SR, Shieh H, WankeRJK, Mao M, Messing D, Samas B, Yang JZ, Anderson GD, Webb EG, Monahan JB. Discovery and characterization of atropisomer PH-797804, a p38 MAP kinase inhibitor, as a clinical drug candidate. ChemMedChem. 6/2/2012; 7 (2): 273-80, và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



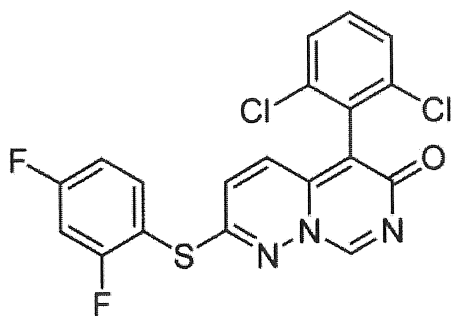
BIRB 796 được mô tả trong ví dụ Dietrich J, Hulme C, Hurle INH. The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: a structural analysis of the binding interactions of Gleevec, Nexavar, and BIRB-796. *Bioorg Med Chem.* 1 tháng 8/2010; 18 (15): 5738-48 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



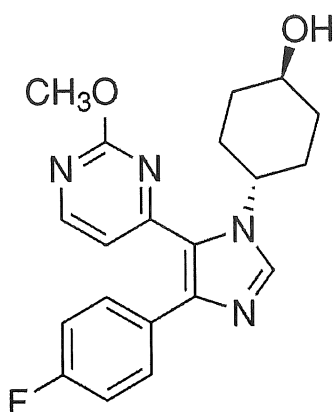
VX-702 được mô tả trong ví dụ Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum.* Tháng 5/2009; 60 (5): 1232-41 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



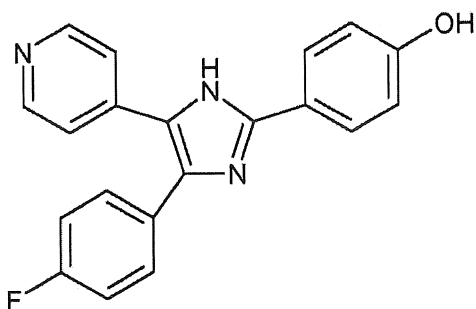
VX-745 được mô tả trong: P, Jones P, Huang C, Pazhanisam YS, Wang YM, Murcko MA, Su MS. The Discovery of VX-745: A Novel and Selective p38α Kinase Inhibitor. *ACS Med Chem Lett.* Ngày 28 tháng 7 năm 2011; 2 (10): 758-63 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



SB239063 được mô tả trong ví dụ Strassburger M, Braun H, Reymann KG. Anti-inflammatory treatment with the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB239063 is neuroprotective, decreases the number of activated microglia and facilitates neurogenesis in oxygen-glucose-deprived hippocampal slice cultures. *Eur J Pharmacol.* 11 tháng 9 năm 2008; 592 (1-3): 55-61 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

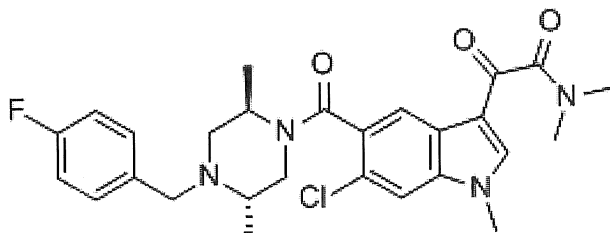


SB202190 được mô tả trong ví dụ: Hirosawa M, Nakahara M, Otosaka R, Imoto A, Okazaki T, Takahashi S. The p38 pathway inhibitor SB202190 activates MEK/MAPK to stimulate the growth of leukemia cells. *Leuk Res.* Tháng 5/2009; 33 (5): 693-9 và được biểu thị bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:

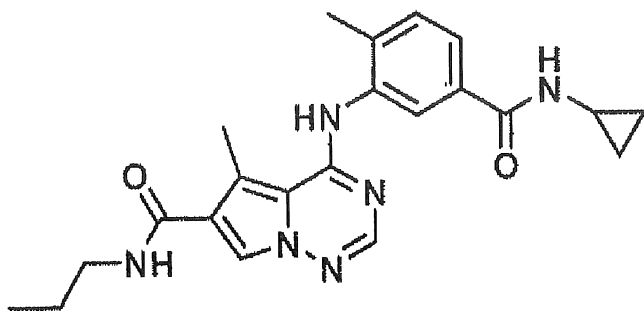


SCIO469 được mô tả trong ví dụ Sokol L, Cripe L, Kantarjian H, Sekeres MA, ParmaRS, Greenberg P, Goldberg SL, Bhushan V, Shammo J, Hohl R, Verma A, Garcia-Manero G, Li YP, Lowe A, Zhu J, Danh sách AF. Randomized, dose-escalation study of the p38α MAPK inhibitor SCIO-469 in patients with myelodysplastic syndrome.

Leukemia. Tháng Tư/2013; 27 (4): 977-80 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



BMS 582949 được mô tả trong ví dụ Liu C, Lin J, Classicanbledki ST, Lin S, Hynes J, Wu H, Dyckman AJ, Li T, Wityak J, GilloolyKM, Pitt S, Shen DR, Zhang RF, McIntyre KW, Santer- Cid L, ShusteRDJ, Zhang H, Maredit PH, Doweiko AM, Sack JS, KieferSE, Kish KF, Newitt JA, McKinnon M, Dodd JH, Barrish JC, Schieven GL, Leftheris K. Discovery of 4-(5-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenylamino)-5-methyl-N-propylpyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide (BMS-582949), a clinical p38α MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. J Med Chem. ngày 23 tháng 9 năm 2010; 53 (18): 6629-39 và được thể hiện bằng công thức cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm theo sáng chế, bao gồm

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) hợp chất có công thức I như được định nghĩa ở đây; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) hợp chất có công thức II như được định nghĩa ở đây; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Trong một thêm thân, có được cung cấp một dược phẩm chứa

- (a) chất chủ vận PPAR gamma;
- (b) hợp chất có công thức I như được định nghĩa ở đây; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

- (a) chất chủ vận PPAR gamma;
- (b) hợp chất có công thức II như được định nghĩa ở đây; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

- (a) chất chủ vận PPAR gamma;
- (b) hợp chất có công thức I như được định nghĩa ở đây; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang;

trong đó cho biết chất chủ vận PPAR gamma được chọn từ nhóm bao gồm pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon và INT131 hoặc một loại muối dược dụng; và

trong đó X^1 và X^2 trong hợp chất đã nói của công thức I là mỗi O; và

trong đó Z trong hợp chất có công thức I là N; và

trong đó W trong hợp chất có công thức I là NH; và

trong đó AR^1 trong hợp chất đã nói của công thức I là aryl; và

trong đó R^1 trong hợp chất có công thức I là alkyl dị vòng; và

Trong đó R^3 trong hợp chất có công thức I là alkyl.

Theo phương án tốt hơn khác, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

- (a) chất chủ vận PPAR gamma;
- (b) pamapimot hoặc một loại muối dược dụng hoặc R9 111 hoặc muối dược dụng, tốt hơn là pamapimot hoặc một loại muối dược dụng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang;

Trong đó cho biết chất chủ vận PPAR gamma được chọn từ nhóm bao gồm pioglitazon, rosiglitazon và troglitazon hoặc một loại muối dược dụng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

(a) pioglitazon hoặc một loại muối dược dụng;

(b) pamapimot hoặc một loại muối dược dụng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến một chế phẩm dược phẩm bao gồm

(a) pioglitazon hydrochlorit;

(b) pamapimot hoặc một loại muối dược dụng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng dược phẩm, tá dược hoặc chất mang.

Kết hợp:

Như đã nêu ở trên, sáng chế của ông liên quan đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm một chất chủ vận PPAR, chẳng hạn như pioglitazon hoặc một loại muối dược dụng và một chất ức chế p38, như pamapimot hoặc một loại muối dược dụng. Hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế là một chế phẩm kết hợp hoặc một chế phẩm dược phẩm, để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự.

Thuật ngữ “chế phẩm kết hợp” được sử dụng trong tài liệu này được định nghĩa là “bộ dụng cụ có các bộ phận”, theo nghĩa là chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38 có thể được sử dụng một cách độc lập, dưới dạng riêng biệt hoặc bằng cách sử dụng các kết hợp cố định khác nhau với lượng hoạt chất khác biệt Thành phần. Tỷ lệ giữa lượng chất chủ vận PPAR so với lượng chất ức chế p38 được sử dụng trong chế phẩm kết hợp có thể thay đổi, ví dụ để đáp ứng nhu cầu của một nhóm dân số bệnh nhân được điều trị hoặc nhu cầu của một bệnh nhân, nhu cầu có thể khác nhau do tuổi tác, giới tính, thể tích cơ thể... của bệnh nhân. Các phần riêng biệt của việc chuẩn bị kết hợp (bộ phận) có thể được quản lý đồng thời hoặc tuần tự, tức là theo thứ tự thời gian, ví dụ tại các thời điểm khác nhau và với các khoảng thời gian bằng hoặc khác nhau cho bất kỳ phần nào của bộ dụng cụ.

Thuật ngữ “Thành phần dược phẩm” đề cập đến sự kết hợp liều cố định (FDC) bao gồm chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38 kết hợp trong một dạng liều duy nhất, có sự kết hợp được xác định trước của các liều tương ứng.

Hỗn hợp dược phẩm khác có thể được sử dụng như liệu pháp bổ hình như được sử dụng ở đây, "bổ sung" hoặc "trị liệu bổ sung" có nghĩa là hỗn hợp các thuốc thử để sử dụng trong trị liệu, đối tượng được điều trị bắt đầu một chế độ điều trị thứ nhất của một hoặc nhiều thuốc thử trước khi bắt đầu phác đồ điều trị thứ hai hoặc nhiều thuốc thử khác nhau ngoài chế độ điều trị thứ nhất, do đó không phải tất cả các thuốc thử được sử dụng trong trị liệu đều được bắt đầu cùng một lúc. Ví dụ, thêm liệu pháp ức chế p38 cho bệnh nhân đã được điều trị bằng chất chủ vận PPAR.

Theo phương án tốt hơn, hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế là một chế phẩm dược phẩm, tức là sự kết hợp liều cố định.

Theo phương án tốt hơn khác, hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm kết hợp.

Lượng chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38 được sử dụng sẽ khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, theo các trường hợp cụ thể xung quanh trường hợp, bao gồm, ví dụ, chất chủ vận PPAR cụ thể được sử dụng, tuyến đường hành chính, điều kiện được điều trị, khu vực mục tiêu được điều trị và đối tượng hoặc chủ nhà được điều trị.

Theo phương án, sáng chế cung cấp một hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất chủ vận PPAR và hợp chất có công thức I hoặc II, trong đó, chất chủ vận PPAR và hợp chất của công thức I hoặc II có mặt với lượng hiệu quả về mặt trị liệu.

Biểu thức lượng có hiệu quả và số lượng có hiệu quả về mặt trị liệu, được sử dụng ở đây đề cập đến một lượng có khả năng gọi một hoặc nhiều tác dụng sau trong một đối tượng nhận được sự kết hợp của sáng chế: (i) ức chế hoặc ngăn chặn sự phát triển của khối u, bao gồm, giảm tốc độ phát triển khối u hoặc gây ra sự ngừng tăng trưởng hoàn toàn; (ii) giảm số lượng tế bào khối u; (iii) giảm kích thước khối u; (iv) giảm số lượng khối u; (v) ức chế di căn (nghĩa là giảm, làm chậm hoặc ngừng hoàn toàn) sự xâm nhập của tế bào khối u vào các cơ quan ngoại vi; (vi) tăng cường đáp ứng miễn dịch chống ung thư, có thể, nhưng không phải, dẫn đến hồi quy hoặc loại bỏ khối u; (vii) giảm nhẹ, ở một mức độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến ung thư; (viii) tăng tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) và/hoặc; tổng thể sống sót (HĐH) của đối tượng nhận được sự kết hợp.

Theo phương án tốt hơn khác, sáng chế cung cấp một hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất chủ vận PPAR và hợp chất có công thức I hoặc II, trong đó, chất chủ vận PPAR và hợp chất của công thức I hoặc II có mặt tạo ra hiệu quả điều trị phụ gia.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phụ gia" có nghĩa là hiệu quả đạt được với hỗn hợp dược phẩm của sáng chế này là xấp xỉ tổng hiệu quả do sử dụng các chất chống ung thư, cụ thể là chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38, như một đơn trị liệu. Một cách thuận lợi, hiệu ứng phụ mang lại hiệu quả cao hơn ở cùng một liều lượng, và có thể dẫn đến thời gian đáp ứng với liệu pháp lâu hơn.

Theo phương án tốt hơn khác, sáng chế cung cấp một hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất chủ vận PPAR và hợp chất có công thức I hoặc II, trong đó, chất chủ vận PPAR và hợp chất của công thức I hoặc II có mặt tạo ra hiệu quả điều trị hiệp đồng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hiệp đồng" có nghĩa là hiệu quả đạt được với hỗn hợp dược phẩm của sáng chế này lớn hơn tổng hiệu quả do sử dụng các chất chống ung thư, cụ thể là chất chủ vận PPAR và chất ức chế p38, như một đơn trị liệu. Một cách thuận lợi, sức mạnh tổng hợp như vậy cung cấp hiệu quả cao hơn ở cùng một liều lượng, và có thể dẫn đến thời gian đáp ứng với liệu pháp lâu hơn.

Theo phương án, sáng chế cung cấp một hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất chủ vận PPAR nói trên khi kết hợp là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 45 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 30 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 15 mg hoặc từ khoảng 0,8 đến khoảng 10 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 5 mg.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế cung cấp hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất chủ vận PPAR nói trên khi kết hợp là khoảng 1 mg, khoảng 2 mg, khoảng 3 mg, khoảng 4 mg, khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg hoặc khoảng 10 mg.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế cung cấp hỗn hợp dược phẩm bao gồm chất ức chế p38 và pioglitazon, trong đó lượng pioglitazon trong hỗn hợp là khoảng 1 mg, khoảng 2 mg, khoảng 3 mg, khoảng 4 mg, khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg hoặc khoảng 10 mg.

Theo phương án, chất chủ vận PPAR được dùng cho đối tượng với liều thấp hơn liều cần thiết để điều trị bệnh tiểu đường bằng chất chủ vận PPAR. Theo phương án khác, chất chủ vận PPAR được dùng cho đối tượng với liều thấp hơn từ 8 đến 20 lần so với liều cao nhất được phê duyệt hoặc điều trị bệnh tiểu đường, đặc biệt là thấp hơn từ 8 đến 20 lần so với liều hàng đầu được đánh giá và thí nghiệm để điều trị bệnh tiểu đường ở người. Liều hàng đầu được đánh giá và thí nghiệm để điều trị bệnh tiểu đường ở người, ví dụ

như chất chủ vận PPAR gamma như pioglitazon thường nằm trong khoảng từ 30-45 mg/ngày. Theo phương án khác, ở liều PPAR được sử dụng, Phổ biến tác dụng phụ thấy ở liều sử dụng trong các điều trị bệnh tiểu đường được cắt giảm hoặc không phát hiện.

Theo phương án, các chủ vận PPAR được dùng cho các đối tượng tại một liều đó là dưới hoạt động liều cho trị đái tháo đường hoặc tác dụng chống dyslipidemic của chất vận chủ PPAR đã nêu, đặc biệt là một liều đó là dưới liều tích cực cho trị đái tháo đường hoặc chống dyslipidemic hiệu lực thi hành của chất chủ vận PPAR ở người.

Theo phương án ưa thích, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm một chất ức chế p38 và pioglitazon, trong đó số lượng của pioglitazon khi kết hợp dưới liều thường cần thiết cho việc điều trị bệnh tiểu đường với pioglitazon. Một chế độ dùng thuốc điển hình của pioglitazon trong điều trị bệnh tiểu đường là 15 đến 45 mg pioglitazon mỗi ngày.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và pioglitazon, trong đó lượng pioglitazon trong hỗn hợp là khoảng 5 mg.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và pioglitazon, trong đó lượng pioglitazon trong hỗn hợp là khoảng 2 mg.

Theo phương án, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất ức chế p38 nói trên khi kết hợp là từ khoảng 1 đến khoảng 500 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 450 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 400 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 350 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 300 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 250 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 200 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 150 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 125 mg hoặc từ khoảng 10 đến khoảng 125 mg hoặc từ khoảng 10 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 30 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 40 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 50 đến khoảng 100 mg.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất ức chế p38 nói trên khi kết hợp khoảng 25 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 300 mg.

Theo phương án tốt hơn khác, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất ức chế p38 nói trên khi kết hợp là khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, hoặc khoảng 150 mg.

Trong một thêm thân ưa thích, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm một chất ức chế p38 và một chất chủ vận PPAR, trong đó số lượng nói p38 chất ức chế khi kết hợp là khoảng 75 mg.

Theo phương án, sáng chế cung cấp một hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất chủ vận PPAR nói trên khi kết hợp là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 45 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 30 mg hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 15 mg hoặc từ khoảng 0.8 đến khoảng 10 mg; và trong đó lượng chất ức chế p38 nói trên khi kết hợp là từ khoảng 1 đến khoảng 500 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 450 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 400 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 350 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 300 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 250 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 200 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 150 mg hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 125 mg hoặc từ khoảng 10 đến khoảng 125 mg từ khoảng 10 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 30 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 40 đến khoảng 100 mg hoặc từ khoảng 50 đến khoảng 100 mg.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế cung cấp một hỗn hợp được phẩm bao gồm chất ức chế p38 và chất chủ vận PPAR, trong đó lượng chất chủ vận PPAR nói trên khi kết hợp là khoảng 1 mg, khoảng 2 mg, khoảng 3 mg, khoảng 4 mg, khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg hoặc khoảng 10 mg; và trong đó lượng chất ức chế p38 nói trên khi kết hợp là khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 100 mg, hoặc khoảng 150 mg.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế cung cấp hỗn hợp được phẩm bao gồm pamapimot và pioglitazon, trong đó số lượng của pamapimot khi kết hợp là khoảng 75 mg và trong đó số lượng của pioglitazon khi kết hợp là từ khoảng 2 mg tới khoảng 5 mg.

Các chế phẩm được:

Như đã nêu ở trên, sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm được bao gồm chất chủ vận PPAR như pioglitazon và chất ức chế p38 như pamapimot và ít nhất một chất mang được dụng.

Thuật ngữ "chất mang được dụng" được sử dụng ở đây đề cập đến chất mang hoặc tá dược hoặc chất pha loãng thích hợp để sử dụng với người và/hoặc động vật mà không có các tác dụng phụ quá mức (như phản ứng độc tính, kích thích, và dị ứng) tương xứng với tỷ lệ tác dụng/rủi ro hợp lý. Nó có thể là dung môi được dụng, tác nhân làm gián đoạn hoặc chất dẫn thuốc, để phân phối các hợp chất tức thời vào đối tượng.

Các công thức và cách thức truyền:

Hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, tốt hơn là, thích hợp cho việc truyền qua đường ruột, như qua đường miệng hoặc trực tràng vào đối tượng và bao gồm lượng hiệu quả mang tính trị liệu của các thành phần hoạt tính và một hoặc nhiều chất mang được dụng thích hợp.

Nếu không được chỉ định khác, hỗn hợp được phẩm theo sáng chế được điều chế trước theo cách thức đã biết, ví dụ: bằng các quá trình trộn thông thường, tạo hạt, phủ, hòa tan hoặc đông khô. Khi điều chế hỗn hợp dạng liều uống, bất kỳ loại dược phẩm thông thường nào cũng có thể được sử dụng, ví dụ như nước, các glycol, dầu, rượu, các chất mang, như tinh bột, đường hoặc Xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân hủy và các loại tương tự. Bởi vì sự dễ dàng trong việc truyền, uống dưới dạng viên nén và viên nang của chúng đại diện cho các hình thức uống thuốc qua đường miệng theo liều lượng thuận lợi nhất, trong trường hợp các chất mang được phẩm dạng rắn được sử dụng.

Theo một phương án, hỗn hợp được phẩm theo sáng chế là hỗn hợp truyền qua đường ruột. Tốt hơn là các hỗn hợp truyền qua đường miệng. Như đã nêu ở trên, hỗn hợp được phẩm tốt hơn là thành phần dược phẩm, tức là hỗn hợp liều cố định.

Hỗn hợp được phẩm truyền qua đường ruột, ví dụ, một dạng liều đơn vị, như viên nén, viên nang hoặc thuốc đạn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm được bao gồm chất chủ vận PPAR, như pioglitazon và chất ức chế p38, như pamapimot và ít nhất một chất mang được dụng, trong đó chế phẩm là viên nén hoặc viên nang, tốt hơn là viên nén.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm được bao gồm chất chủ vận PPAR, như pioglitazon và chất ức chế p38, như pamapimot và ít nhất một chất mang được dụng trong đó chế phẩm là viên nén dạng giải phóng duy trì.

Theo phương án tốt hơn nữa, chế phẩm được theo sáng chế là để truyền qua đường miệng, trong đó chế phẩm được thích ứng cho việc cung cấp sự giải phóng duy trì của các thành phần dược phẩm hoạt tính (API). Do đó, chế phẩm có thể tăng T_{max} hoặc giảm C_{max} , hoặc cả tăng T_{max} và giảm C_{max} , so với chế phẩm giải phóng tức thì.

" C_{max} " có nghĩa là nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương. " T_{max} " có nghĩa là thời gian truyền để đạt đến C_{max} .

Chế phẩm giải phóng duy trì so với chế phẩm giải phóng tức thì bao gồm một hoặc nhiều tác nhân có tác dụng kéo dài việc giải phóng API; ví dụ: API có thể được nhúng trong chất cơ bản và/hoặc được bao quanh bởi màng mà, trong cả hai trường hợp, có thể điều khiển (giảm) tỷ lệ khuếch tán của API vào đường GI.

Bổ sung hoặc thế, ví dụ các nguyên liệu thế có thể được bao gồm trong chế phẩm để cung cấp sự giải phóng duy trì là các polyme kỵ nước, ví dụ etyl Xenluloza hoặc polyme axit metacrylic hoặc hỗn hợp của chúng. Các polyme như vậy, dù được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp, có thể được bao gồm trong lớp phủ hoặc có thể được bao gồm trong hỗn hợp với API (nghĩa là có thể được sử dụng như khuôn chất cơ bản), hoặc có thể có mặt cả trong lớp phủ và trong hỗn hợp với API.

Bổ sung hoặc thế, ví dụ các nguyên liệu thế có thể được bao gồm trong chế phẩm để cung cấp sự giải phóng duy trì là các nguyên liệu không thể hòa tan, ví dụ như sáp hoặc dầu thực vật hydro hóa, hoặc hỗn hợp của chúng. Các vật liệu này, dù được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp, có thể được bao gồm trong lớp phủ hoặc có thể được bao gồm trong hỗn hợp với API (nghĩa là có thể được sử dụng như khuôn chất cơ bản) hoặc có thể có mặt cả trong lớp phủ và trong hỗn hợp với API.

Hàm lượng đơn vị của các thành phần hoạt tính trong liều dùng đơn lẻ không cần phải tự tạo thành lượng trị liệu hiệu quả, vì lượng này có thể đạt được bằng cách truyền lượng lớn các đơn vị liều lượng. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa, ví dụ, từ khoảng 10% đến khoảng 100% lượng các thành phần hoạt tính trị liệu hiệu quả.

Trong trường hợp hỗn hợp được phẩm theo sáng chế là sự bào chế hỗn hợp, chất chủ vận PPAR này không cần phải được sử dụng ở dạng tương tự như chất ức chế p38 đã đề cập.

Phác đồ liều lượng:

Chế độ điều trị chuẩn mực đòi hỏi phải truyền một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, ba lần mỗi ngày, hai ngày một lần, hai lần mỗi tuần, một lần mỗi tuần. Hỗn hợp theo sáng chế thường được truyền nhiều lần. Khoảng thời gian giữa các liều đơn lẻ có thể, ví dụ, ít hơn một ngày, hàng ngày, cách nhật, hai lần mỗi tuần hoặc hàng tuần. Hỗn hợp theo sáng chế có thể được đưa ra như phương pháp điều trị liên tục. Hỗn hợp theo sáng chế cũng có thể được đưa ra trong chế độ trong đó đối tượng nhận được các chu kỳ điều trị bị gián đoạn bởi đợt ngừng thuốc hoặc thời gian không điều trị. Do đó, hỗn hợp theo sáng chế có thể được truyền theo các khoảng thời gian đã chọn này trong thời gian liên tục của một tuần hoặc theo từng phần của một tuần, trong hai tuần, trong ba tuần, trong bốn tuần, trong năm tuần hoặc trong sáu tuần và sau đó dừng lại một khoảng thời gian một tuần, hoặc theo từng phần của một tuần, trong hai tuần, trong ba tuần, trong bốn tuần, trong năm tuần, hoặc trong sáu tuần. Sự kết hợp giữa khoảng thời gian điều trị và khoảng thời gian không điều trị được gọi là chu kỳ. Chu kỳ có thể được lặp lại một hoặc nhiều lần. Hai hoặc nhiều chu kỳ khác nhau có thể được sử dụng kết hợp để lặp lại điều trị một hoặc nhiều lần. Các khoảng thời gian cũng có thể không đều như được chỉ định bằng cách đo nồng độ trong máu của chất chủ vận PPAR và/hoặc chất ức chế p38 trong bệnh nhân. Theo phương án tốt hơn, hỗn hợp được phẩm theo sáng chế được truyền mỗi ngày một

lần. Theo chế độ điều trị chuẩn mực, chất chủ vận PPAR có thể được truyền từ 0,1 đến 100 mg mỗi ngày và chất ức chế P38 có thể được dùng từ 1 đến 300 mg mỗi ngày.

Sử dụng các hỗn hợp theo sáng chế để điều trị ung thư

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm như được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng làm thuốc chữa bệnh.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm như được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng.

Cũng được đề cập đến là việc sử dụng hỗn hợp được phẩm như được mô tả trong tài liệu này để sản xuất được phẩm để phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng.

Cũng được đề cập đến là việc sử dụng hỗn hợp được phẩm như được mô tả trong tài liệu này để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng.

Cũng được đề cập đến là phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn sự tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng, bao gồm việc truyền vào đối tượng này lượng trị liệu hiệu quả của hỗn hợp được phẩm như được mô tả trong tài liệu này.

Các thuật ngữ "sự điều trị"/"điều trị" được sử dụng ở đây bao gồm: (1) việc trì hoãn sự xuất hiện của các triệu chứng lâm sàng theo trạng thái, sự rối loạn hoặc điều kiện phát triển ở động vật, cụ thể là động vật có vú và đặc biệt là con người, có thể bị ảnh hưởng hoặc có khuynh hướng dẫn đến trạng thái, sự rối loạn hoặc điều kiện nhưng chưa được trải qua hoặc hiển thị các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của trạng thái, rối loạn hoặc điều kiện; (2) ức chế trạng thái, rối loạn hoặc điều kiện (ví dụ: ngăn lại, giảm hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc tái phát trong trường hợp điều trị duy trì, ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng); và/hoặc (3) làm giảm điều kiện (nghĩa là gây ra sự hồi quy của trạng thái, rối loạn hoặc điều kiện hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó). Lợi ích cho bệnh nhân được điều trị là có ý nghĩa thống kê hoặc ít nhất là có thể cảm nhận được đối với bệnh nhân hoặc bác sĩ. Tuy nhiên, sẽ được đánh giá cao rằng khi một loại thuốc được dùng cho bệnh nhân để điều trị bệnh, kết quả có thể không phải lúc nào cũng là điều trị hiệu quả.

Như được sử dụng ở đây, "trì hoãn tiến triển" có nghĩa là tăng thời gian xuất hiện triệu chứng ung thư hoặc dấu hiệu liên quan đến ung thư hoặc làm chậm sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ung thư. Hơn nữa, "trì hoãn tiến triển" như được sử dụng ở đây bao gồm đảo ngược hoặc ức chế tiến triển bệnh. "Ức chế" tiến triển bệnh hoặc biến chứng bệnh ở đối tượng có nghĩa là ngăn ngừa hoặc làm giảm tiến triển bệnh và/hoặc biến chứng bệnh ở đối tượng.

Các điều trị mang tính phòng ngừa bao gồm các điều trị dự phòng. Trong các ứng dụng phòng ngừa, hỗn hợp được phẩm theo sáng chế được truyền cho đối tượng nghi ngờ có hoặc có nguy cơ phát triển ung thư. Trong các ứng dụng điều trị, hỗn hợp được phẩm được truyền cho đối tượng như bệnh nhân đã bị ung thư, với số lượng đủ để chữa khỏi hoặc ít nhất là ngăn lại một phần các triệu chứng của bệnh. Các lượng có hiệu quả cho việc sử dụng này sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, liệu pháp trước đó, tình trạng sức khỏe của đối tượng và phản ứng với thuốc và phán đoán của bác sĩ điều trị.

Trong trường hợp mà trong đó điều kiện của đối tượng không được cải thiện, hỗn hợp được phẩm của sáng chế có thể được sử dụng lâu dài, trong thời gian dài, bao gồm cả thời gian sống của đối tượng để cải thiện hoặc kiểm soát hoặc hạn chế triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng của đối tượng.

Trong trường hợp trong đó tình trạng của đối tượng được cải thiện, hỗn hợp được phẩm có thể được sử dụng liên tục; theo cách khác, liều lượng thuốc đang được sử dụng có thể được giảm tạm thời hoặc tạm thời ngừng trong một khoảng thời gian nhất định (ví dụ: “tạm ngừng thuốc”).

Một khi sự cải thiện tình trạng của bệnh nhân xảy ra, liệu duy trì hỗn hợp được phẩm theo sáng chế sẽ được sử dụng nếu cần thiết. Sau đó, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, tùy ý giảm, khi mà chức năng của các triệu chứng ở mức mà bệnh được cải thiện được cầm lại.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng, trong đó ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư gan, ung thư đường tiêu hóa (GI), ung thư máu và ung thư thận.

Theo phương án tốt hơn theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi ở đối tượng.

Theo phương án tốt hơn khác theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi, ung thư buồng trứng hoặc ung thư đường tiêu hóa (GI) trong đối tượng.

Theo phương án tốt hơn nữa theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi, ung thư buồng trứng hoặc ung thư đường tiêu hóa (GI) trong đối tượng.

tượng, trong đó ung thư phổi này được chọn từ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và tốt hơn là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ, trong đó ung thư buồng trứng này tốt hơn là ung thư buồng trứng có nguồn gốc từ biểu mô và trong đó nói là ung thư buồng trứng của đường tiêu hóa được lựa chọn từ ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư ruột, ung thư đại trực tràng và ung thư hậu môn, và tốt hơn là ung thư đại trực tràng.

Theo phương án tốt hơn nữa theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa (GI) trong đối tượng, trong đó ung thư phổi này được chọn từ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và tốt hơn là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ và trong đó ung thư đường tiêu hóa này được chọn từ ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đường ruột, ung thư đại trực tràng và ung thư hậu môn, và tốt hơn là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư vú trong đối tượng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư bàng quang trong đối tượng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư gan trong đối tượng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư đường tiêu hóa trong đối tượng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư máu trong đối tượng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư thận trong đối tượng.

Theo phương án tốt hơn một cách đặc biệt theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi ở đối tượng, trong đó ung thư phổi này được chọn từ ung

thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ. Tốt hơn ung thư phổi này là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó ung thư buồng trứng này tốt hơn là ung thư buồng trứng có nguồn gốc từ biểu mô.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư tuyến tiền liệt trong đối tượng, trong đó ung thư tuyến tiền liệt này tốt hơn là ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư vú trong đối tượng, trong đó ung thư vú này được chọn từ ung thư biểu mô ống tại chỗ, ung thư biểu mô ống xâm lấn và ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư bàng quang trong đối tượng, trong đó ung thư bàng quang này được chọn từ ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến và sarcoma.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư gan trong đối tượng, trong đó ung thư gan được chọn từ ung thư tế bào gan, ung thư tế bào gan và ung thư đường mật.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư đường tiêu hóa trong đối tượng, trong đó ung thư đường tiêu hóa này được lựa chọn từ ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư ruột, ung thư đại trực tràng và ung thư hậu môn. Phương án này là đặc biệt tốt hơn. Tốt hơn ung thư đường tiêu hóa này là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư huyết học trong đối tượng, trong đó ung thư huyết học này được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính (CLL), u lympho, hội chứng myelodysplastic (MDS) và đa u tủy.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư thận trong đối tượng, trong đó ung thư thận này là ung thư biểu mô tế bào thận.

Theo phương án tốt hơn theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư trong đối tượng, trong đó ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư đường tiêu hóa, ung thư huyết học và ung thư thận.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư di căn, tốt hơn là ung thư di căn được lựa chọn từ nhóm bao gồm ung thư phổi di căn, buồng trứng di căn ung thư, ung thư tuyến tiền liệt di căn, ung thư vú di căn, ung thư bàng quang di căn, ung thư gan di căn, ung thư di căn của đường tiêu hóa (GI) và ung thư thận di căn, tốt hơn nữa là ung thư di căn của đường tiêu hóa, ung thư buồng trứng di căn hoặc ung thư phổi di căn, thậm chí tốt hơn nữa là ung thư di căn của đường tiêu hóa hoặc ung thư phổi di căn, tốt nhất là ung thư di căn của đường tiêu hóa được chọn từ ung thư thực quản di căn, ung thư dạ dày di căn, ung thư ruột di căn, ung thư đại trực tràng di căn và ung thư hậu môn di căn, đặc biệt là ung thư đại trực tràng di căn, hoặc ung thư phổi di căn được lựa chọn từ ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ di căn và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ di căn, đặc biệt là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ di căn trong đối tượng.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Chất chủ vận PPAR hữu dụng như được định nghĩa ở trên. Theo phương án tốt hơn, chất chủ vận PPAR này là chất chủ vận gamma PPAR, đặc biệt là pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng là các chất ức chế kinaza p38 làm ức chế P38-alpha, P38-beta, P38-gamma hoặc P38-delta hoặc các hỗn hợp của chúng, tốt hơn là làm ức chế P38-alpha và/hoặc P38-beta, tốt hơn nữa là ức chế P38-alpha. Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng khác là các chất theo công thức I hoặc II như đã định nghĩa ở trên. Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng khác là các chất ức chế kinaza p38 được lựa chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469, và BMS 582949, hoặc chất ức chế kinaza p38 được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949, đặc biệt là pamapimot và/hoặc R9111, cụ thể hơn là pamapimot hoặc muối dược dụng của chúng.

Ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng là như định nghĩa ở trên. Ung thư phổi tốt hơn là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ hoặc ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và tốt hơn nữa là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư buồng trứng tốt hơn là ung thư buồng trứng có nguồn gốc từ biểu mô.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó nói rằng chất ức chế kinaza p38 tốt hơn là ức chế P38-alpha, P38-beta, P38-gamma hoặc P38-delta hoặc hỗn hợp của chúng ; tốt hơn nữa là ức chế P38-alpha và/hoặc P38-beta.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó, chất ức chế kinaza p38 này được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, AZD7624, ARRY-371797, LY2228 R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949 hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc trong đó

chất ức chế kinaza p38 này được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapi-mot, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469, và BMS 582949 hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) pamapimot hoặc muối được dụng của chúng; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Theo phương án đặc biệt tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm bao gồm:

- (a) pioglitazon hoặc muối được dụng của chúng, tốt hơn là pioglitazon hydrochlorua;
- (b) pamapimot hoặc muối được dụng của chúng; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn
- (c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này đang kích hoạt PPAR alpha, PPAR gamma hoặc PPAR delta hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp được phẩm bao gồm:

- (a) chất chủ vận PPAR;
- (b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này đang kích hoạt PPAR gamma.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này được chọn từ pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, fenofibrat, clofibrat, gemfibrozin, aleglitaza, muraglitaza, tesaglitaza, ragaglitaza, tesaglitaza, saroglitaza, GFT505, naveglitaza, GW501516 và INT131 hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này là pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) pioglitazon hydroclorua;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư buồng trứng trong đối tượng.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa trong đối tượng.

Chất chủ vận PPAR hữu dụng là như được định nghĩa ở trên. Theo phương án tốt hơn, chất chủ vận PPAR này là chất chủ vận PPAR gamma, đặc biệt là pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng là các chất ức chế kinaza p38 làm ức chế P38-alpha, P38-beta, P38-gamma hoặc P38-delta hoặc các hỗn hợp của chúng, tốt hơn là làm ức chế P38-alpha và/hoặc P38-beta, tốt hơn nữa là ức chế P38-alpha. Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng khác là các chất theo công thức I hoặc II như đã định nghĩa ở trên. Các chất ức chế kinaza p38 hữu dụng khác là các chất ức chế kinaza p38 được lựa chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469, và BMS 582949, hoặc chất ức chế kinaza p38 được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949, đặc biệt là pamapimot và/hoặc R9111, cụ thể hơn là pamapimot hoặc muối dược dụng của chúng.

Ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa là như định nghĩa ở trên. Ung thư phổi tốt hơn là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ hoặc ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, và tốt hơn nữa là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư đường tiêu hóa tốt hơn được chọn từ ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư ruột, ung thư đại trực tràng và ung thư hậu môn, và tốt hơn nữa là ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất ức chế kinaza p38 này tốt hơn là ức chế P38-alpha, P38-beta, P38-gamma hoặc P38-delta hoặc hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là ức chế P38-alpha và/hoặc P38-beta.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất ức chế kinaza p38 này được lựa chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469, và BMS 582949, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc chất ức chế kinaza p38 được chọn từ nhóm bao gồm pamapimot, losmapimot, dilmapimot, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 và BMS 582949, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) pamapimot hoặc muối dược dụng của chúng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa trong đối tượng.

Theo phương án đặc biệt tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng, tốt hơn là pioglitazon hydroclorua;

(b) pamapimot hoặc muối dược dụng của chúng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa trong đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này đang kích hoạt PPAR alpha, PPAR gamma hoặc PPAR delta hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này đang kích hoạt PPAR gamma.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này được chọn từ pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, fenofibrat, clofibrat, gemfibrozin, aleglitaza, muraglitaza, tesaglitaza, ragaglitaza, tesaglitaza, saroglitaza, GFT505, naveglitaza, GW501516 và INT131 hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng, trong đó chất chủ vận PPAR này là pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng.

Theo phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) pioglitazon hydroclorua;

(b) chất ức chế kinaza p38; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa, trì hoãn tiến triển hoặc điều trị ung thư phổi hoặc ung thư đường tiêu hóa ở đối tượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ hiện tại nhằm minh họa sáng chế mà không hạn chế nó.

VÍ DỤ 1

Đánh giá hiệu quả chống ung thư của pamapimot và pioglitazon hydroclorua đơn lẻ và trong hỗn hợp trong mẫu ung thư phổi cấy ghép dưới da A549 *trong cơ thể sống* chuột cái không có tuyến giáp

Phác thảo nghiên cứu chung:

Nghiên cứu bao gồm 4 nhóm thử nghiệm, mỗi nhóm chứa 10 con chuột cái không có tuyến giáp sau khi lựa chọn ngẫu nhiên (để biết chi tiết, xem Bảng 1 bên dưới). Vào ngày 0, các tế bào khối u 2×10^6 A549 trong 100 μ l PBS:Matrigel (1:1) được cấy dưới da vào sườn bên trái của tất cả những con chuột cái không có tuyến giáp tham gia. Sau đó,

kích thước khối u nguyên phát được đo hai lần mỗi tuần (Thứ Hai và Thứ Sáu) bằng cách đo caliper. Vào ngày 21, sau khi khối lượng khối u nguyên phát trung bình đã đạt xấp xỉ 100 đến 200 mm³, 40 động vật mang khối u được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm 10 động vật, theo các phép đo khối u nguyên phát mới nhất (bốn khối sau khi xếp hạng). Đối với sự lựa chọn khối u ngẫu nhiên, bộ tạo hệ số ngẫu nhiên tự động mạnh trong các khối riêng lẻ đã được sử dụng (MS-Excel 2003). Vào ngày hôm sau (ngày 22), việc điều trị được bắt đầu ở tất cả các nhóm (xem chi tiết tại Bảng 1).

Pioglitazon HCL (10 mg/kg) và pamapimot (100 mg/kg) được truyền đơn lẻ (Nhóm 2 và 3 tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4) một lần mỗi ngày qua đường miệng vào những ngày 22-45. Động vật thuộc nhóm 1 được điều trị bằng 10 ml/kg chất kiểm soát dẫn thuốc (0,9% NaCl, 0,5% Metyl Xenluloza, 0,4% polysorbat 80, rượu benzyl 0,9%, pH 4,8) mỗi ngày một lần qua đường miệng trong cùng khoảng thời gian.

Nghiên cứu đã kết thúc vào ngày 46. Tất cả động vật đã chết và được tiến hành mổ tử thi.

Các khối u nguyên phát được thu thập và xác định trọng lượng ướt và khối lượng.

Bảng 1: Mẫu nghiên cứu

Nhóm	Hợp chất	Liều	Đường	Kế hoạch	Số lượng động vật
1	Chất kiểm soát dẫn thuốc ²⁾	10 ml/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 22-45	10
2	pioglitazon HCl	10 mg/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 22-45	10
3	pamapimot	100 mg/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 22-45	10
4	pioglitazon HCl + pamapimot	10 mg/kg + 100 mg/kg	Miệng + Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 22-45	10

1) 0.9% NaCl, 0.5% Metyl Xenluloza, 0.4% polysorbat 80, 0.9% rượu benzin, pH 4.8

Thử nghiệm động vật:

Giống	cái không có tuyến giáp (Crl:NU(NCr)-Foxn1 ^{nu})
Nguồn	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Sulzfeld; Đức
Tổng số động vật	54 (40 sau khi lựa chọn ngẫu nhiên)
Tuổi đời khi vận chuyển	4 đến 5 tuần
Nhận dạng	Đánh dấu bằng hình xăm
Sự thích nghi khí hậu	11 ngày

Các tế bào đích (tế bào khối u để cấy ghép):

Dòng tế bào:	A549
CPQ #:	011
Nguồn gốc:	có nguồn gốc từ một ung thư biểu mô phổi của người da trắng
Ủ:	tại 37°C với 10 % CO ₂
Lưu trữ:	94% FCS/6% DMSO

Các tế bào A549 được nuôi cấy trong DMEM Glutamax 1 cao với 10% FCS, 100 đơn vị penicillin/ml và 100µg streptomycin/ml. Các tế bào A549 được nuôi cấy trong môi trường ẩm 90% không khí và 10% cacbon dioxit ở 37°C. Môi trường được thay đổi thường xuyên cứ sau 3 ngày.

Phương pháp thí nghiệm (cấy ghép khối u):

Vào ngày 0, các tế bào khối u 2×10^6 A549 trong 100µl PBS:Matrigel (1:1) được cấy dưới da vào sườn bên trái của 54 con chuột cái không có tuyến giáp. Sau đó, trọng lượng động vật được đo ba lần mỗi tuần (Thứ Hai, Thứ Tư và Thứ Sáu; cân bằng: Mettler Toledo PB602-L). Kích thước khối u nguyên phát được đo hai lần một tuần bằng cách đo kích thước (caliper thủ công, OMC Fontana). Kích thước khối u được tính theo công thức $W^2 \times L/2$ (L = chiều dài và W = chiều rộng vuông góc của khối u, $L > W$). Vào ngày 21, sau khi khối lượng khối u nguyên phát trung bình đã đạt xấp xỉ 100 đến 200 mm³, 40 động vật mang khối u được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm 10 động vật, theo các phép đo khối u nguyên phát mới nhất (bốn khối u sau khi xếp hạng). Đối với sự lựa chọn khối u ngẫu nhiên, bộ tạo số ngẫu nhiên tự động mạnh trong các khối riêng lẻ đã được sử dụng (MS-

Excel 2003). Vào ngày hôm sau (ngày 22), việc điều trị được bắt đầu ở tất cả các nhóm (xem Bảng 1 để biết chi tiết).

Chế độ chăm sóc:

Điều kiện	Điều kiện vệ sinh tối ưu, điều hòa không khí với 10 đến 15 lần thay đổi không khí mỗi giờ và môi trường được theo dõi liên tục với phạm vi mục tiêu cho nhiệt độ là $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ và cho độ ẩm tương đối là 45 đến 65%, 12 giờ ánh sáng huỳnh quang nhân tạo/12 giờ tối.
Phân bố	Tối đa 4 động vật trên mỗi lồng thông gió đơn (IVC)
Chế độ dinh dưỡng	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494 Soest
Nước	Nước máy cộng cộng (đã được khử trùng)

Chất kiểm soát dẫn thuốc:

Nhận dạng	Chất dẫn thuốc
Thành phần	0,9% NaCl, 0,5% Metyl Xenluloza, 0,4% polysorbat 80, 0,9% rượu benzyl, pH 4,8
Điều kiện bảo quản	Các công thức được điều chế mới hai tuần một lần và được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C

Hình thành công thức:

Các nguyên liệu cho sự hình thành công thức nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột đối với pioglitazon HCl và pamapimot dựa trên chuột 20g và thể tích ống dẫn 0,2 ml. Các công thức được điều chế mới hai tuần một lần và được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C .

Điều trị:

Phương pháp	Qua đường miệng
Tần suất truyền	mỗi ngày một lần vào các ngày 22-45
Thể tích liều	10 ml/kg (thể tích được điều chỉnh theo trọng lượng riêng)

của động vật)

Mức liều xem Bảng 1

Các quan sát:

Khả năng sống/tử vong	Hàng ngày
-----------------------	-----------

Dấu hiệu lâm sàng Hàng ngày

Trong lượng cơ thể Ba lần mỗi tuần (Thứ Hai, Thứ Tư và Thứ Sáu)

Khối lượng khối u Hai lần một tuần (Thứ Hai và Thứ Sáu) bằng phép đo caliper

Mở tử thi:

Khi bị mổ tử thi, động vật được cân và chết do cổ tử cung bị phá hủy. Các khối u nguyên phát được thu thập và xác định trọng lượng ướt và khối lượng.

Phân tích thống kê:

Khối lượng khối u nguyên phát được phân tích bằng phân tích dữ liệu mô tả (Giá trị trung bình, SEM, trung vị và độ trải giữa). Phân tích thống kê dữ liệu hiệu quả được thực hiện bằng cách sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t-test không ghép đôi (trong ngoặc). Tất cả các phân tích dữ liệu đã được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5 từ Tập đoàn GraphPad Software, San Diego, USA.

Các kết quả:

Nghiên cứu bao gồm bốn nhóm thử nghiệm, mỗi nhóm chứa 10 con chuột cái không có tuyến giáp sau khi lựa chọn ngẫu nhiên. Vào ngày 0, 2×10^6 tế bào khối u A549 được cấy dưới da vào tất cả các động vật. Sau khi ngẫu nhiên, điều trị được bắt đầu vào ngày 22. Pioglitazone HCL và pamapimot đều được truyền đơn lẻ (Nhóm 2 và 3 tương ứng) cũng như kết hợp (Nhóm 4) và được đánh giá so với Chất Kiểm soát Dẫn thuốc (Nhóm 1).

Vào ngày 46, nghiên cứu đã được kết thúc, tức là tất cả các động vật đã chết và mô tử thi được thực hiện để đánh giá sự phát triển của khối u.

Các tác dụng của điều trị đối với sự phát triển của khối u

- Sau khi mổ tử thi, các khối u nguyên phát đã được cắt bỏ và khối lượng khối u và trong lượng ướt được xác định (Hình 1 và 2).

- Pioglitazon HCL truyền đơn lẻ (Nhóm 2), gây ra sự giảm đáng kể cả về khối lượng khối u và trọng lượng khối u so với sự kiểm soát đạt đến số liệu đáng kể.
- Pamapimot truyền đơn lẻ (Nhóm 3) cũng tạo ra sự giảm đáng kể về cả khối lượng khối u và trọng lượng khối u, đáng kể đối với khối lượng khối u và gần như đáng kể đối với trọng lượng khối u.
- Hỗn hợp giữa pioglitazon HCl và pamapimot (Nhóm 4) làm giảm đáng kể cả khối lượng khối u và trọng lượng khối u so với chất dẫn thuốc. Hơn nữa, mức độ ảnh hưởng của việc giảm thể tích khối lượng và trọng lượng của sự kết hợp giữa pioglitazon HCl và pamapimot lớn hơn tác dụng của mỗi tác nhân đơn lẻ. Những dữ liệu này chỉ ra rằng hiệu quả chống ung thư của hai hợp chất thử nghiệm pioglitazon HCL và pamapimot rõ ràng là lớn hơn khi truyền kết hợp, so với truyền đơn lẻ.

VÍ DỤ 2

Đánh giá hiệu quả chống ung thư của pamapimot và pioglitazon hydroclorua đơn lẻ và hỗn hợp trong mô hình ung thư biểu mô đại tràng CT26wt chính hình ở trong cơ thể sống chuột cái BALB/c

Phác thảo nghiên cứu chung:

Nghiên cứu bao gồm 4 nhóm thử nghiệm, mỗi nhóm chứa 12 con chuột cái BALB/c sau khi ngẫu nhiên hóa (để biết chi tiết, xem Bảng 1 bên dưới). Vào ngày 0, các tế bào $0,5 \times 10^5$ CT26wt_LLN bị ngừng lại trong 15 μ l PBS: Matrigel (1: 2) đã được cấy ghép trực tràng vào manh tràng của tất cả các động vật tham gia. Trong giai đoạn tiếp theo, sự phát triển khối u nguyên phát được theo dõi mỗi tuần một lần vào các ngày 2, 9, 15 và 20 bằng cách thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống. Vào ngày thứ 2, 48 con vật được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm 12 con theo kết quả hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống hiện tại (bốn khối sau khi xếp hạng). Đối với sự lựa chọn khối ngẫu nhiên, bộ tạo hệ số ngẫu nhiên tự động mạnh trong các khối riêng lẻ đã được sử dụng (MS-Excel 2016). Do đó, các tín hiệu luciferara được phát hiện được dùng làm tiêu chí lựa chọn ngẫu nhiên. Vào ngày hôm sau (ngày 3), việc điều trị được bắt đầu ở tất cả các nhóm (xem Bảng 1 để biết chi tiết). Tất cả các phương pháp điều trị được thực hiện ở mức 10 ml/kg 1 lần mỗi ngày qua đường miệng vào các ngày 3 đến 20.

Pioglitazon HCL (25 mg/kg) và pamapimot (100 mg/kg) được truyền đơn lẻ cả hai (Nhóm 2 và 3 tương ứng) và kết hợp (Nhóm 4) một lần mỗi ngày. Động vật thuộc nhóm 1 được điều trị bằng 10 ml/kg Chất Kiểm soát Dẫn thuốc (0,9% NaCl, 0,5% Metyl Xenluloza, 0,4% polysorbat 80, 0,9% rượu benzylyl, pH 4,8) mỗi ngày một lần.

Vào ngày 20, nghiên cứu đã bị chấm dứt do gánh nặng khối u. Tất cả các động vật đã chết và mổ tử thi diễn ra.

Các khối u nguyên phát được thu thập và xác định trọng lượng ướt và khối lượng.

Bảng 2: Mẫu nghiên cứu

Nhóm	Hợp chất	Liều	Đường	Kế hoạch	Số lượng động vật
1	Chất kiểm soát dẫn thuốc ²⁾	10 ml/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 3-20	12
2	pioglitazon HCl	25 mg/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 3-20	12
3	pamapimot	100 mg/kg	Miệng	mỗi ngày một lần vào các ngày 3-20	12
4	pioglitazon HCl + pamapimot	25 mg/kg + 100 mg/kg	Miệng + Miệng	Cả: mỗi ngày một lần vào các ngày 3-20	12

1) Tất cả các động vật được liệt kê ở đây đều có hậu tổ chung/16; 2) 0,9% NaCl, 0,5% Metyl Xenluloza, 0,4% polysorbat 80, 0,9% rượu benzyl, pH 4,8

Thí nghiệm động vật:

Giống	cái BALB/c (BALB/cAnNCrl)
Nguồn	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Sulzfeld; Đức
Tổng số lượng động vật	60 (48 sau khi lựa chọn ngẫu nhiên)
Tuổi đời lúc vận chuyển	4 đến 5 tuần
Nhận dạng	Đánh dấu bằng hình xăm
Thích nghi	Từ 18 tháng 11 đến 22 tháng 11 năm 2016

Các tế bào đích (tế bào khối u để cấy ghép)

Dòng tế bào:	CT26wt_LLN
CPQ #:	364
Nguồn gốc:	có nguồn gốc từ ung thư biểu mô phổi của chuột BALB/c
Dòng tế bào mẹ:	CPQ #238
Ủ:	tại 37°C với 5% CO ₂
Lưu trữ:	94% FCS/6% DMSO

Các tế bào khối u CT26wt ở chuột đã được thay đổi trước đó để tạo ra luciferara dạng đom đóm biểu hiện dòng tế bào CT26wt_LLN. Các tế bào CT26wt_LLN được nuôi cấy trong RPMI-1640 Glutamax 1, được bổ sung 10% FCS, 100 đơn vị penixillin/ml và 100 Muffg streptomycin/ml. Các tế bào được phân chia thường xuyên cứ sau 3 ngày.

Phương pháp thí nghiệm (cấy ghép khối u):

Vào ngày 0, trước khi phẫu thuật và 24 giờ sau phẫu thuật, tất cả các động vật đều nhận được thuốc giảm đau Meloxicam (Metacam®; 1 mg/kg) tiêm dưới da. Trong quá trình phẫu thuật, khoang bụng của chuột đã bị rạch và lộ manh tràng, sau khi chuột được gây mê bằng 2,5% thể tích isofluran kết hợp với lưu lượng oxy 0,6 l/phút. Các tế bào $0,5 \times 10^5$ Ct26wt_LLN lơ lửng trong 15 Wl PBS: Matrigel (1: 2) được cấy ghép chính hình vào manh tràng của 60 con chuột cái BALB/c. Do đó, các tế bào đã được tiêm cẩn thận ở giữa manh tràng và mạc treo. Sau khi manh tràng đã được định vị lại, da đã được đóng lại bằng kẹp vết thương. Sau đó, trọng lượng động vật được đo ba lần mỗi tuần (Thứ Hai, Thứ Tư và Thứ Sáu; cân bằng: Mettler Toledo PB602-L). Phát triển khối u nguyên phát được theo dõi mỗi tuần một lần vào các ngày 2, 9, 15 và 20 bằng cách thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống. Vào ngày thứ 2, 48 con vật được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm 12 con theo kết quả hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống hiện tại (bốn khối sau khi xếp hạng). Đối với khối ngẫu nhiên, thể hệ số ngẫu nhiên tự động mạnh trong các khối riêng lẻ đã được sử dụng (MS-Excel 2016). Bằng cách đó, các tín hiệu luciferara được phát hiện được dùng làm tiêu chí lựa chọn ngẫu nhiên. Vào ngày hôm sau (ngày 3), việc điều trị được bắt đầu ở tất cả các nhóm (xem chi tiết tại Bảng 2).

Chế độ chăm sóc:

Điều kiện	Điều kiện vệ sinh tối ưu, điều hòa không khí với 10 đến 15 lần thay đổi không khí mỗi giờ và môi trường được theo dõi liên tục với phạm vi mục tiêu cho nhiệt độ là $22 \pm 2^\circ\text{C}$ và cho độ ẩm tương đối là 45 đến 65%, 12 giờ ánh sáng huỳnh quang
-----------	--

nhân tạo/12 giờ tối.

Phân bố	Tối đa 4 động vật trên mỗi lồng thông gió đơn (IVC)
Chế độ dinh dưỡng	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494 Soest
Nước	Nước máy cộng cộng (đã được khử trùng)

Chất kiểm soát dẫn thuốc:

Nhận dạng	Chất dẫn thuốc
Thành phần	0,9% NaCl, 0,5% Metyl Xenluloza, 0,4% polysorbat 80, 0,9% rượu benzyl, pH 4,8
Điều kiện bảo quản	Các công thức được điều chế mới hai tuần một lần và được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C

Hình thành công thức:

Các nguyên liệu cho sự hình thành công thức nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột đối với pioglitazon HCl và pamapimot dựa trên chuột 20g và thể tích ống dẫn 0,2 ml. Các công thức được điều chế mới hai tuần một lần và được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

Điều trị:

Phương pháp	Qua đường miệng
Tần suất truyền	1 lần hàng ngày vào các ngày 3-20
Thể tích liều	10 ml/kg (thể tích được điều chỉnh theo trọng lượng riêng của động vật)
Mức liều	xem Bảng 2

Các quan sát:

Khả năng sống/Tử vong	Hàng ngày
-----------------------	-----------

Dấu hiệu lâm sàng

Hằng ngày

Trọng lượng cơ thể

Ba lần mỗi tuần (Thứ Hai, Thứ Tư và Thứ Sáu)

Theo dõi sự phát triển của khối u: Mỗi tuần một lần vào các ngày 2, 9, 15 và 20 bằng cách thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống

Thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống:

Trong suốt quá trình nghiên cứu, sự phát triển của khối u được theo dõi mỗi tuần một lần vào các ngày 2, 9, 15 và 20 bằng cách thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống. Với mục đích này, 150 mg/kg D-Luciferin đã được tiêm vào màng bụng (i.p.) vào chuột 7 phút trước khi gây mê. Phát xạ ánh sáng được đo 10 phút sau khi tiêm bằng camera CCD từ 1 đến 5 phút bằng hệ thống thu hình ảnh phát quang sinh học NightOWL LB 981 (Berthold Technologies, Đức).

Mổ tử thi:

Vào ngày 20, động vật đã chết bởi cổ tử cung bị phá hủy. Các khối u nguyên phát được thu thập, trọng lượng ướt và khối lượng đã xác định.

Phân tích thống kê:

Các khối lượng khối u nguyên phát được phân tích bằng phân tích dữ liệu mô tả (giá trị trung bình, SEM, trung vị và độ trải giữa). Phân tích thống kê dữ liệu hiệu quả được thực hiện bằng cách sử dụng thí nghiệm Mann Whitney và thí nghiệm t-test không ghép đôi (trong ngoặc). Tất cả các phân tích dữ liệu đã được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5 từ Tập đoàn GraphPad Software, San Diego, USA.

Các kết quả:

Nghiên cứu bao gồm bốn nhóm thí nghiệm, mỗi nhóm chứa 12 con chuột cái BALB/c sau khi lựa chọn ngẫu nhiên. Vào ngày 0, các tế bào $0,5 \times 10^5$ CT26wt_LLN bị ngưng lại trong 15 μ l PBS:Matrigel (1: 2) đã được cấy ghép chính hình vào manh tràng của tất cả các động vật tham gia. Sau khi động vật được chọn ngẫu nhiên vào ngày thứ 2 theo các kết quả thu hình ảnh phát quang sinh học trong cơ thể sống, việc điều trị được bắt đầu vào ngày hôm sau (ngày 3). Pioglitazon HCL và pamapimot đều được sử dụng đơn lẻ (Nhóm 2 và 3 tương ứng) cũng như theo dạng hỗn hợp (Nhóm 4) và được đánh giá so với chất Kiểm soát Dẫn thuốc tương ứng (Nhóm 1).

Vào ngày 20, nghiên cứu đã được kết thúc, tức là các động vật đã được hiến và thực hiện mổ xác để đánh giá sự phát triển của khối u.

Hiệu quả của việc điều trị đối với sự phát triển của khối u

Các quan sát chung

- Sau khi mổ tử thi, các khối u nguyên phát đã được cắt bỏ và các khối lượng khối u và trọng lượng ướm được xác định (Hình 3 và hình 4).
- Trong trường hợp không thể thấy hiệu quả chống ung thư đối với pioglitazon HCL đơn (Nhóm 2), pamapimot đơn (Nhóm 3) cũng như điều trị kết hợp cả hai hợp chất (Nhóm 4), có thể thấy hiệu quả chống ung thư đáng kể và có thể so sánh trong trường hợp khối lượng khối u nguyên phát (Hình 3) và vượt ra khỏi đáng kể trong trường hợp khối lượng khối u nguyên phát (Hình 4).
- Các di căn được tìm thấy ở sáu động vật trong nhóm chất kiểm soát dẫn thuốc, bốn động vật thuộc nhóm pioglitazon, hai động vật thuộc nhóm pamapimot và một động vật thuộc nhóm pioglitazon/pamapimot. Các di căn nằm chủ yếu ở thành bụng và cả trong mạc treo.

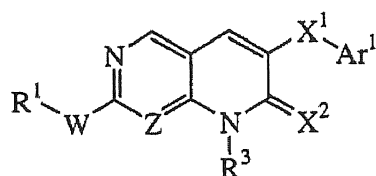
Hỗn hợp giữa pioglitazon HCl và pamapimot (Nhóm 4) cho thấy sự giảm mạnh hơn cả về thể tích khối u và trọng lượng khối u so với chất phản ứng đơn lẻ cho thấy pioglitazon làm tăng tác dụng của pamapimot trong mẫu khối u cụ thể này. Đáng ngạc nhiên, số lượng động vật có di căn có thể nhận dạng là thấp nhất trong nhóm được kết hợp so với chất phản ứng đơn lẻ hoặc nhóm chất kiểm soát dẫn thuốc, mang lại hiệu quả tổng hợp của hỗn hợp. Những dữ liệu này chỉ ra rằng hiệu quả chống ung thư của hai hợp chất thử nghiệm pioglitazon HCL và pamapimot sẽ lớn hơn khi dùng kết hợp, so với việc dùng đơn lẻ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

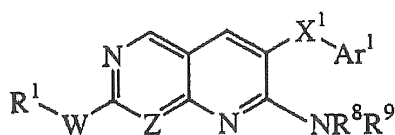
1. Hỗn hợp dược phẩm bao gồm:

(a) chất chủ vận PPAR

(b) hợp chất theo công thức I hoặc II



Công thức I



Công thức II

hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó

Z là Nitơ hoặc CH;

W là NR²;

X¹ là O, NR⁴ (trong đó R⁴ là hydro hoặc alkyl), lưu huỳnh, hoặc CR⁵R⁶ (trong đó R⁵ và R⁶ là hydro tự do hoặc alkyl) hoặc C=O;

X² là O hoặc NR⁷;

Ar¹ là aryl hoặc aryl dị vòng;

R² là hydro, alkyl, axyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbon, alkyl dị vòngcarbon, ankylyclocarbon dị vòng hoặc -R²¹-R²² trong đó R²¹ là alkylen hoặc -C(=O)- và R²² là alkyl hoặc alkoxy;

R¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng, aralkyl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng được thế xycloalkyl, xycloalkyl được thế dị vòng, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, xyclyl dị vòng, xyclylalkyl dị vòng, R¹²-SO₂-xycloamino dị vòng (trong đó R¹² là haloalkyl, aryl, aralkyl, aryl dị vòng hoặc aralkyl dị vòng), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (trong đó Y¹ và Y² là tự do hoặc vắng mặt hoặc là nhóm alkylen và R¹¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino hoặc

dialkylamino), (xyclyl dị vòng)(xycloalkyl)alkyl hoặc (xyclyl dị vòng)(aryl dị vòng)alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, alkyl dị vòng, xyanoalkyl, alkylen- $C(O)-R^{31}$ (trong đó R^{31} là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino hoặc dialkylamino), amino, monoalkylamino, dialkylamino hoặc $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (trong đó Y^3 là $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ hoặc $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} và R^{35} là hydro tự do hoặc alkyl; và R^{33} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng hoặc tùy chọn thế phenyl) hoặc axyl;

R^7 là hydro hoặc alkyl; và

R^8 và R^9 là các hydro tự do, alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (trong đó R^{81} là alkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkyl dị vòng, alkoxy, aryloxy, amino, mono- hoặc di-alkylamino, arylamino hoặc aryl(alkyl)amino) hoặc R^8 và R^9 cùng tạo thành $=CR^{82}R^{83}$ (trong đó R^{82} và R^{83} là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl tự do hoặc được tùy chọn thế phenyl);

và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

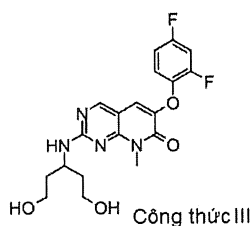
2. Hỗn hợp dược phẩm theo điểm 1, bao gồm

(a) chất chủ vận PPAR;

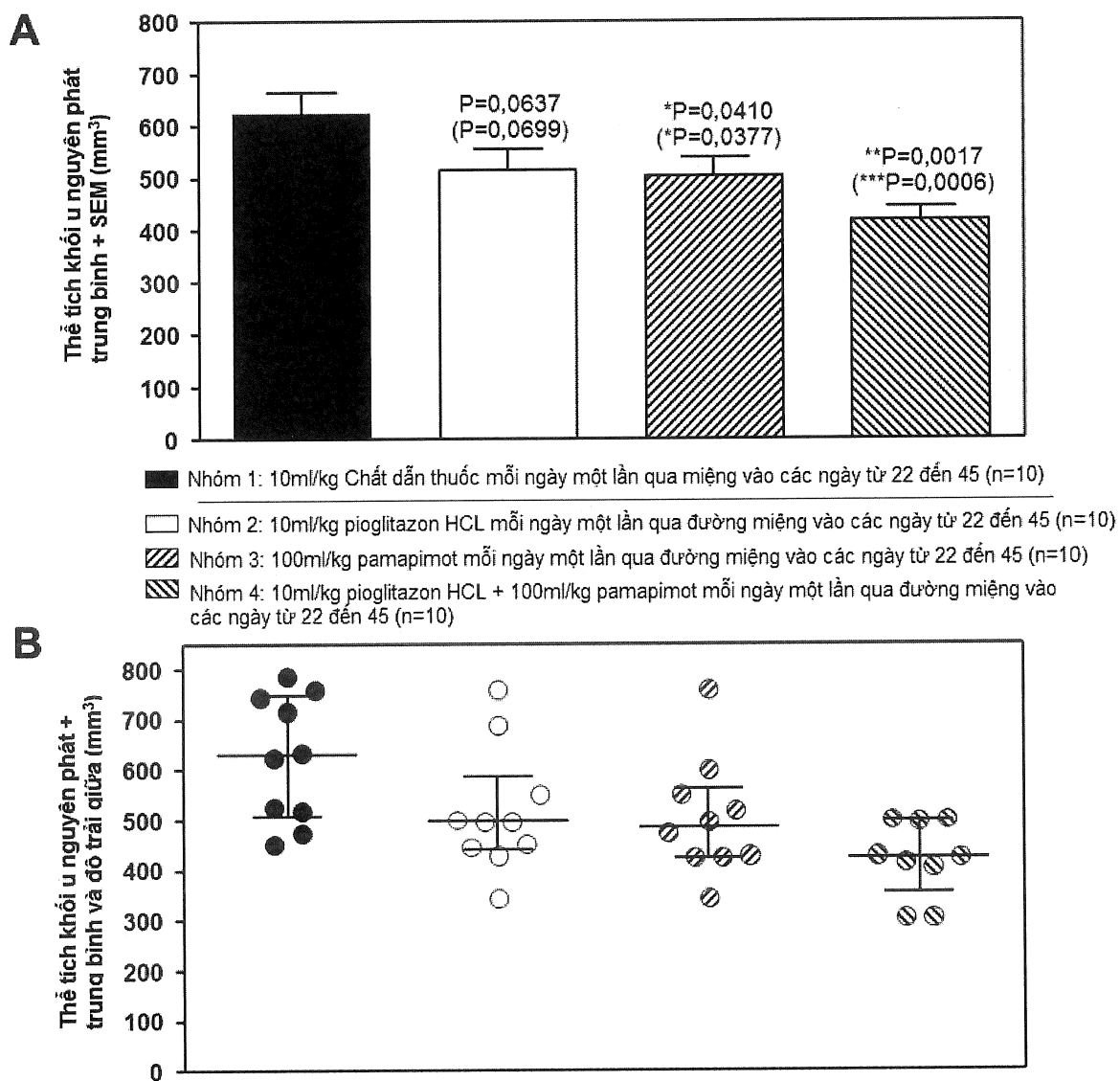
(b) hợp chất có công thức I như được định nghĩa trong điểm 1 hoặc muối dược dụng; và tùy chọn

(c) một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

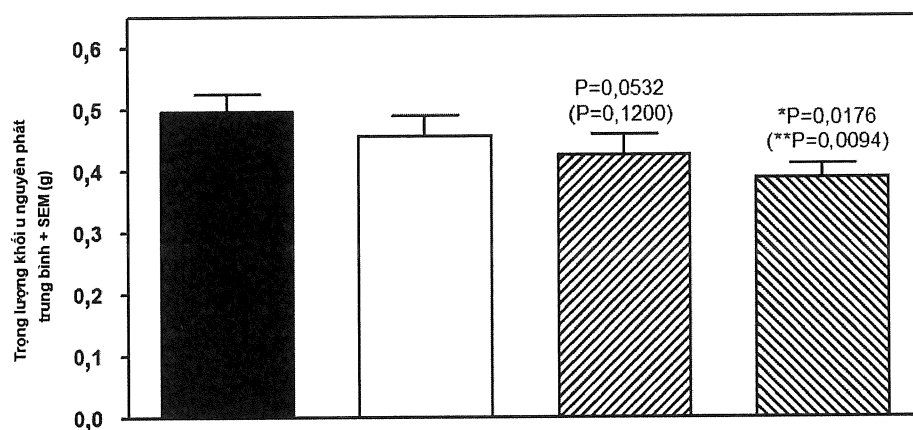
3. Hỗn hợp dược phẩm theo điểm 2, trong đó hợp chất này có công thức I là 6-(2,4-Diflorophenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-propylamino]-8-metyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-on (pamapimot, Công thức III) hoặc muối dược dụng của chúng.



4. Hỗn hợp dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất chủ vận PPAR này là pioglitazon hoặc muối dược dụng của chúng.



HÌNH 1

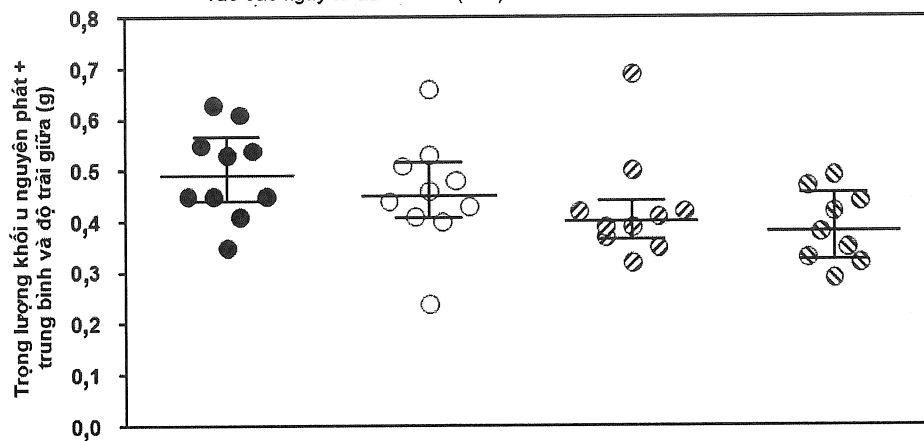
A

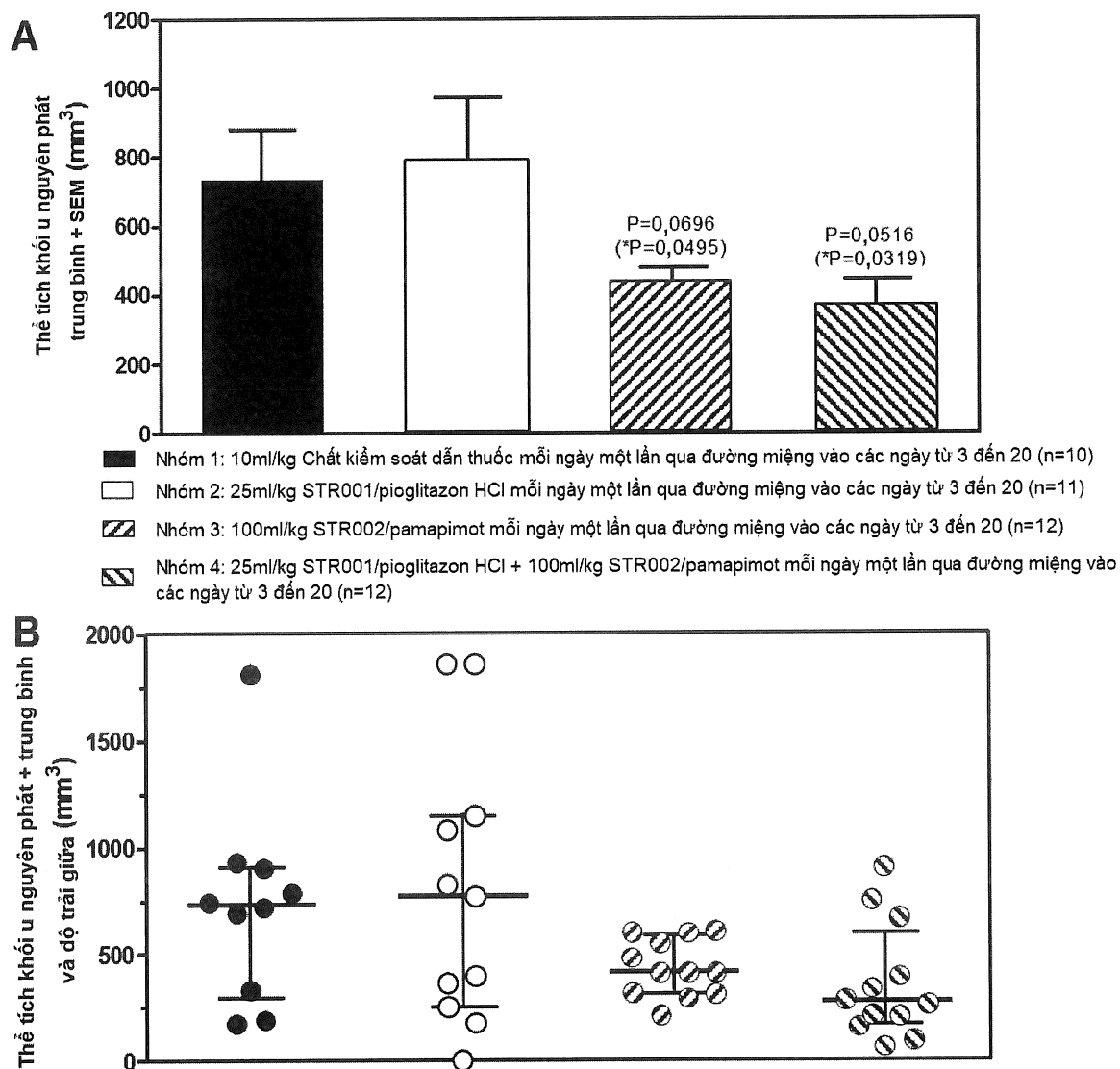
■ Nhóm 1: 10ml/kg chất dẫn thuốc mỗi ngày một lần qua đường miệng từ ngày 22 đến 45 (n=10)

□ Nhóm 2: 10mg/kg pioglitazon HCL mỗi ngày một lần qua đường miệng vào các ngày từ 22 đến 45 (n=10)

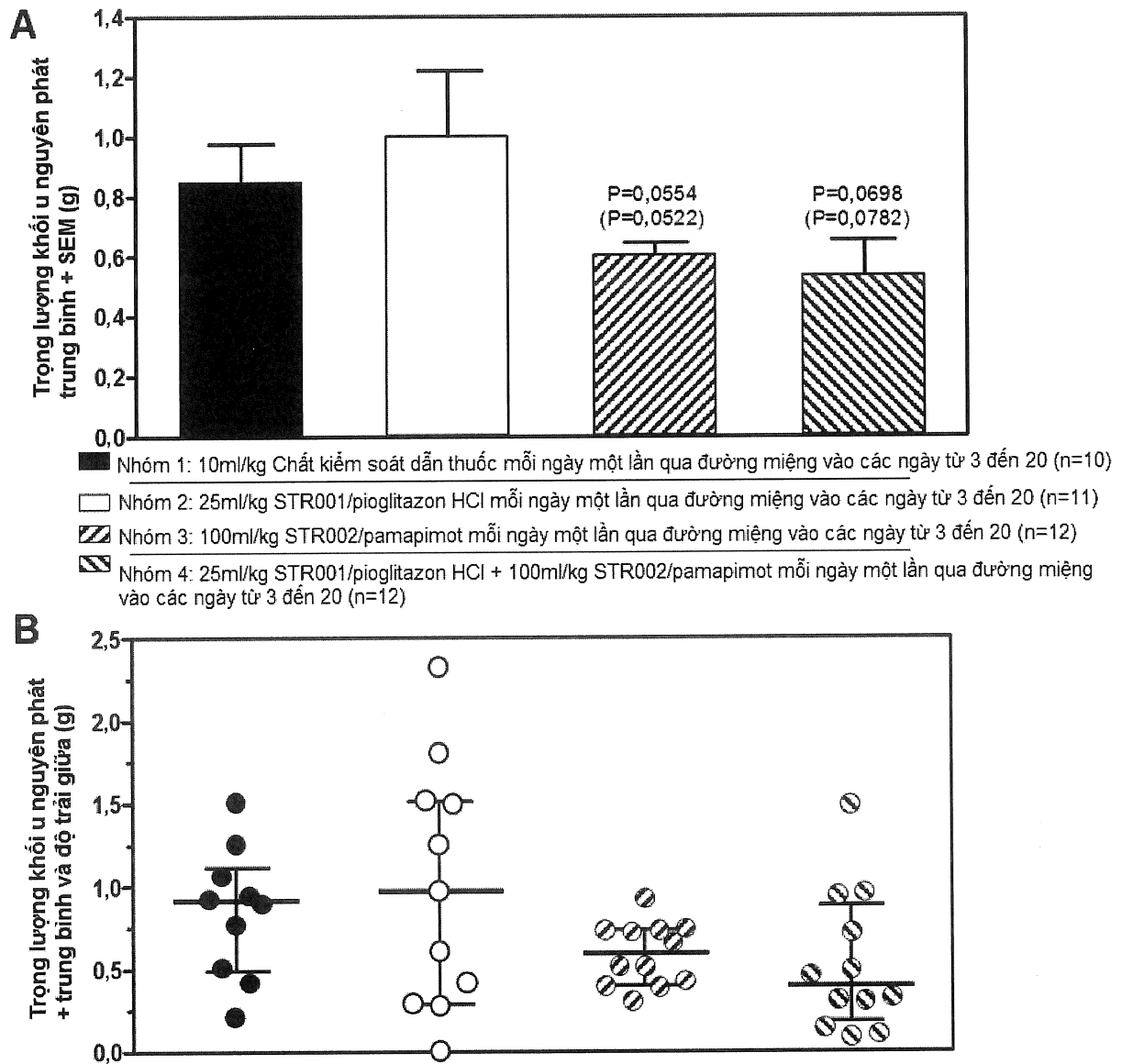
▨ Nhóm 3: 100mg/kg pamapimot mỗi ngày một lần qua đường miệng vào các ngày từ 22 đến 45 (n=10)

▩ Nhóm 4: 10mg/kg pioglitazon HCL + 100ml/kg pamapimot mỗi ngày một lần qua đường miệng vào các ngày từ 22 đến 45 (n=9)

B**HÌNH 2**



HÌNH 3



HÌNH 4