



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0037003

(51)⁸ A61P 35/02; A61K 38/20; C12N 5/0783; (13) B
A61K 35/17; A61P 35/00

-
- (21) 1-2018-05400 (22) 05/05/2017
(86) PCT/US2017/031255 05/05/2017 (87) WO 2017/196657 16/11/2017
(30) 62/333,186 07/05/2016 US; 62/333,187 07/05/2016 US; 62/415,918 01/11/2016 US;
62/415,954 01/11/2016 US
(45) 25/09/2023 426 (43) 25/07/2019 376A
(73) CELULARITY INC. (US)
170 Park Avenue, Florham Park, New Jersey, 07932, United States of America
(72) Steven Alan FISCHKOFF (US); Uri HERZBERG (US); Lin KANG (US); Brian
MURPHY (US); Andrea NORDBERG (US); Vanessa VOSKINARIAN-BERSE
(US); Keith WILSON (US); Xiaokui ZHANG (US); Han MYINT (US); Mohamed
HUSSEIN (US).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)
-

(54) PHƯƠNG PHÁP IN VITRO ỨC CHẾ SỰ TĂNG SINH TẾ BÀO ĐA U TỬY

(57) Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa lượng hiệu quả của quần thể tế bào bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên, trong đó quần thể tế bào bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn bao gồm nuôi cấy quần thể của tế bào gốc tạo máu hoặc tế bào đầu dòng trong môi trường bao gồm yếu tố tế bào gốc, ví dụ, phương pháp ba giai đoạn để tạo thành tế bào NK trong môi trường bao gồm yếu tố lấy tế bào gốc bắt đầu với tế bào gốc tạo máu và tế bào đầu dòng từ tế bào của nhau thai, ví dụ, từ dịch nhau thai (ví dụ, dịch nhau thai ở người), hoặc mô khác, ví dụ, máu cuống rốn hoặc máu ngoại vi. Sáng chế đề xuất thêm phương pháp sử dụng tế bào Nk được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn được đề xuất trong tài liệu này để ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo phương án nhất định, tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này và được sử dụng kết hợp với IL-2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) và bệnh đa u tủy xương (MM) bằng cách dùng một lượng hiệu quả quần thể tế bào bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên, trong đó quần thể tế bào bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc nuôi cấy các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu trong môi trường chứa các yếu tố lấy tế bào gốc, ví dụ, phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc sản xuất các tế bào NK trong môi trường chứa các yếu tố lấy tế bào gốc khởi đầu với các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu từ các tế bào của nhau thai, ví dụ, từ dịch nhau thai (ví dụ, dịch nhau thai ở người) hoặc các mô khác, ví dụ, máu cuống rốn hoặc máu ngoại vi. Được đề xuất thêm trong sáng chế này là phương pháp dùng các tế bào NK được sản xuất bởi các phương pháp ba giai đoạn được đề xuất ở đây để ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo các phương án cụ thể, các tế bào NK được sản xuất bởi các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây được sử dụng kết hợp với IL-2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) là các tế bào lympho gây độc tế bào mà cấu tạo nên thành phần chính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh.

Các tế bào NK được kích hoạt đáp ứng với các interferon hoặc các cytokin có nguồn gốc từ đại thực bào. Hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào NK được điều chỉnh rộng rãi bởi hai loại của các thụ thể bề mặt, mà có thể được biết là “các thụ thể hoạt tính” hoặc “các thụ thể ức chế” mặc dù một số các thụ thể, ví dụ., CD94 và 2B4 (CD244), có thể hoạt động theo cách phụ thuộc vào các tương tác phối tử.

Trong các hoạt tính khác, các tế bào NK đóng vai trò trong sự loại bỏ vật chủ của các khối u và đã được thể hiện khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm virus. Các tế bào tiêu

diệt tự nhiên có thể được kích hoạt bởi thiếu các tế bào, hoặc biểu hiện các mức giảm của các protein phức hợp mô chính (MHC). Các tế bào ung thư với các mức giảm hoặc thay đổi của biểu hiện I MHC tự phân loại thu được trong sự cảm ứng của độ nhạy tế bào NK. Các tế bào NK hoạt tính và được mở rộng, và trong một số trường hợp các tế bào LAK, từ máu ngoại vi được dùng trong cả việc trị liệu ex vivo và điều trị in vivo của các bệnh nhân bị bệnh ung thư, với một số thành công chống lại các bệnh liên quan đến tủy xương, chẳng hạn như bệnh bạch cầu; ung thư vú; và một số bệnh u lympho cụ thể.

Mặc dù các đặc tính có lợi của các tế bào NK trong việc tiêu diệt các tế bào khối u và các tế bào nhiễm virus, mà chúng rất khó để áp dụng trong miễn dịch trị liệu, chủ yếu là do sự khó khăn trong việc duy trì các khả năng diệt tế bào ung thư và khối u mục tiêu của chúng trong quá trình nuôi cấy và mở rộng. Do đó, có một yêu cầu trong lĩnh vực kỹ thuật này để phát triển phương pháp hiệu quả để sản xuất và mở rộng các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà giữ các chức năng diệt tế bào ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được đề xuất ở đây là các phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính sử dụng các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Phương pháp điều trị được đề xuất ở đây có thể là một phần của phác đồ điều trị chống ung thư mà bao gồm việc dùng IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 ở người. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người.

Được đề xuất thêm ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo

các phương án cụ thể, được đề xuất ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, còn bao gồm việc mang IL-2 vào trong gần với các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, cho các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Được đề xuất ở đây là các phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh đa u tủy xương sử dụng các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Phương pháp điều trị được đề xuất ở đây có thể là một phần của phác đồ điều trị chống ung thư mà bao gồm việc dùng IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 ở người. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người.

Được đề xuất thêm ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào đa u tủy xương, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, mang vào trong gần với các tế bào đa u tủy xương, ví dụ, bằng cách cho các tế bào đa u tủy xương tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, được đề xuất ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào đa u tủy, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, còn bao gồm việc mang IL-2 vào trong gần với các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, cho các tế bào NK

và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Được đề xuất ở đây là các phương pháp mở rộng và phân biệt các tế bào, ví dụ, các tế bào tạo máu, chẳng hạn như các tế bào gốc tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu CD34⁺, để sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK).

Theo một khía cạnh, được đề xuất ở đây là các phương pháp sản xuất các quần thể tế bào NK mà bao gồm ba giai đoạn như được mô tả ở đây (còn được đề cập đến ở đây là “phương pháp ba giai đoạn”). Các tế bào tiêu diệt tự nhiên được sản xuất bằng các phương pháp ba giai đoạn được đề xuất ở đây được đề cập đến ở đây là “các tế bào NK được sản xuất bởi phương pháp ba giai đoạn”. Theo các phương án cụ thể, phương pháp nêu trên không bao gồm bước thứ tư hoặc bước trung gian bất kỳ trong đó các tế bào được tiếp xúc (hoặc được nuôi cấy).

Theo một khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp sản xuất các tế bào NK bao gồm việc nuôi cấy các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc hoặc các tế bào đầu dòng CD34⁺, trong môi trường thứ nhất bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất này trong môi trường thứ hai bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và interleukin-15 (IL-15), và Tpo thiếu, để sản xuất quần thể tế bào thứ hai, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ hai trong môi trường thứ ba bao gồm IL-2 và IL-15, và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH), để sản xuất quần thể tế bào thứ ba, trong đó quần thể tế bào thứ ba bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà là CD56⁺, CD3⁻, và trong đó ít nhất 70%, ví dụ 80% các tế bào tiêu diệt tự nhiên là có thể sống. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD16⁻. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94⁺. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94⁺ hoặc CD16⁺. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94⁻ hoặc CD16⁻. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế

bào tiêu diệt tự nhiên là CD94+ và CD16+. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94- và CD16-. Theo các phương án cụ thể, ít nhất một, hai, hoặc tất cả ba trong số môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai, và môi trường thứ ba không là môi trường GBGM®. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa.

Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở động vật có vú. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở người. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở linh trưởng. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở chó. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở động vật gặm nhấm.

Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất là các tế bào gốc hoặc các tế bào đầu dòng CD34+. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu là các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu ở nhau thai. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu ở nhau thai thu được từ, hoặc có thể thu được từ dịch nhau thai (ví dụ, thu được từ hoặc có thể thu được từ các tế bào có nhân được tách ra từ dịch nhau thai). Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này thu được từ hoặc có thể thu được từ máu cuống rốn. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào gan ở bào thai. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào máu ngoại vi được lấy. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào tủy xương.

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo). Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm,

bổ sung thêm tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, một hoặc nhiều Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH), phối tử Flt-3 (Flt-3L), yếu tố tế bào gốc (SCF), IL-6, IL-7, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt (G-CSF) hoặc yếu tố kích thích cụm khuẩn bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF). Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này không chứa LMWH bổ sung. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này không chứa các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này không chứa LMWH. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này không chứa các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc bổ sung tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi LMWH, Flt-3L, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc bổ sung tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi Flt-3L, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, Tpo này có mặt trong môi trường thứ nhất với nồng độ từ 1 ng/mL đến 100 ng/mL, từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL, từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL, hoặc khoảng 25 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, LMWH có mặt với nồng độ từ 1U/mL đến 10U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, LMWH có mặt với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có

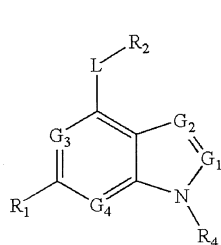
mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, LMWH có mặt với nồng độ khoảng 4.5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất không phải là GBGM®.

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai này được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và interleukin (IL-15) và thiếu Tpo. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, thêm tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, một hoặc nhiều LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai không chứa LMWH bổ sung. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai không chứa các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai này không chứa LMWH. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai không chứa các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong môi trường ba giai đoạn bao gồm, thêm tác nhân lấy tế bào gốc và IL-

15, mỗi LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, mỗi Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-15 có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL, từ 10 ng/mL đến 30 ng/mL, hoặc khoảng 20 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai nêu trên, LMWH có mặt với nồng độ từ 1U/mL đến 10U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,50 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL.

0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ khoảng 4.5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai nêu trên không phải là GBGM®.

Theo các khía cạnh cụ thể, yếu tố lấy tế bào gốc có mặt trong môi trường thứ nhất nêu trên, môi trường thứ hai nêu trên, hoặc môi trường thứ nhất và thứ hai nêu trên, là chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon, ví dụ, chất đối kháng thụ thể aryl hydrocarbon. Theo các khía cạnh cụ thể, chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon là resveratrol. Theo các khía cạnh cụ thể, chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon là hợp chất có công thức



trong đó:

G₁ được chọn từ N và CR₃;

G₂, G₃ và G₄ được chọn độc lập từ CH và N, với điều kiện ít nhất một trong số G₃ và G₄ là N; với điều kiện G₁ và G₂ không đều là N;

L là được chọn từ --NR_{5a}(CH₂)₀₋₃--, --NR_{5a}CH(C(O)OCH₃)CH₂--, --NR_{5a}(CH₂)₂NR_{5b}--, --NR_{5a}(CH₂)₂S--, --NR_{5a}CH₂CH(CH₃)CH₂--, --NR_{5a}CH₂CH(OH)-- và --NR_{5a}CH(CH₃)CH₂--; trong đó R_{5a} và R_{5b} được chọn độc lập từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

R₁ được chọn từ hydro, phenyl, thiophenyl, furanyl, 1H-benzoimidazolyl,

isoquinoliny, 1H-imidazopyridiny, benzothiopheny, pyrimidiny, 1H-pyrazoly, pyridiny, 1H-imidazolyl, pyrrolidiny, pyraziny, pyridaziny, 1H-pyrrolyl và thiazoly; trong đó phenyl, thiopheny, furany, 1H-benzoimidazolyl, isoquinoliny, 1H-imidazopyridiny, benzothiopheny, pyrimidiny, 1H-pyrazoly, pyridiny, 1H-imidazolyl, pyrrolidiny, pyraziny, pyridaziny, 1H-pyrrolyl hoặc thiazoly nêu trên của R_1 có thể được thế tùy ý bởi 1 đến 3 gốc được chọn từ cyano, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, halo-được thế- C_{1-4} alkyl, halo-được thế- C_{1-4} alkoxy, hydroxy, amino, $--C(O)R_{8a}$, $--S(O)_{0-2}R_{8a}$, $--C(O)OR_{8a}$ và $--C(O)NR_{8a}R_{8b}$; trong đó R_{8a} và R_{8b} được chọn độc lập từ hydro và C_{1-4} alkyl; với điều kiện R_1 và R_3 không đều là hydro;

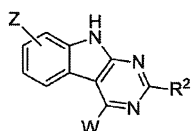
R_2 được chọn từ $--S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $--NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $--NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, phenyl, 1H-pyrrolopyridin-3-yl, 1H-indolyl, thiopheny, pyridiny, 1H-1,2,4-triazolyl, 2-oxoimidazolidiny, 1H-pyrazolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl và 1H-indazolyl; trong đó R_{6a} , R_{6b} và R_{6c} được chọn độc lập từ hydro và C_{1-4} alkyl; trong đó phenyl, 1H-pyrrolopyridin-3-yl, 1H-indolyl, thiopheny, pyridiny, 1H-1,2,4-triazolyl, 2-oxoimidazolidiny, 1H-pyrazolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl hoặc 1H-indazolyl nêu trên của R_2 được thế tùy ý bằng 1 đến 3 gốc được chọn độc lập hydroxy, halo, metyl, metoxy, amino, $--O(CH_2)_nNR_{7a}R_{7b}$, $--S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, $--OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ và $--NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; trong đó R_{7a} và R_{7b} được chọn độc lập từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R_3 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và biphenyl; và

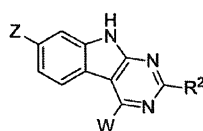
R_4 được chọn từ C_{1-10} alkyl, prop-1-en-2-yl, xyclohexyl, xyclopropyl, 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl, oxetan-3-yl, benzhydryl, tetrahydro-2H-pyran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, phenyl, tetrahydrofuran-3-yl, benzyl, (4-pentylphenyl)(phenyl)metyl và 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl; trong đó alkyl, xyclopropyl, xyclohexyl, 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl, oxetan-3-yl, oxetan-2-yl, benzhydryl, tetrahydro-2H-pyran-2-yl, tetrahydro-2H-pyran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, phenyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, benzyl, (4-pentylphenyl)(phenyl)metyl hoặc 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 3 gốc được chọn độc lập từ hydroxy, C_{1-4} alkyl và halo-được thế- C_{1-4} alkyl; hoặc muối của chúng.

Theo các khía cạnh cụ thể, chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon nêu trên là StemRegenin-1 (SR-1) (4-(2-(2-(benzo[b]thiophen-3-yl)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino)ethyl)phenol). Theo các khía cạnh cụ thể, chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon là hợp chất CH223191 (1-Metyl-N-[2-metyl-4-[2-(2-metylphenyl)diazenyl]phenyl-1H-pyrazole-5-carboxamit].

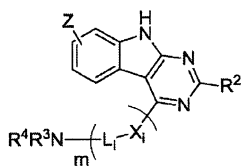
Theo các khía cạnh cụ thể, yếu tố lấy tế bào gốc có trong môi trường thứ nhất nêu trên, môi trường thứ hai nêu trên, hoặc môi trường thứ nhất và thứ hai nêu trên là dẫn xuất pyrimido (4,5-b)indole. Theo các khía cạnh cụ thể, dẫn xuất pyrimido (4,5-b)indole là một hoặc nhiều:



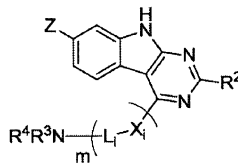
I



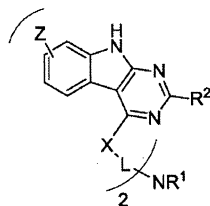
II



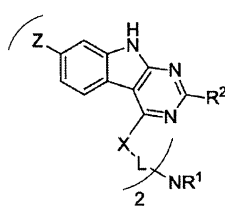
III



IV



V



VI

hoặc muối hoặc tiền thuốc của chúng, trong đó:

Z là

- 1) -P(O) (OR<1>) (OR<1>),
- 2) -C(0)OR<1>,
- 3) -C(0)NHR<1>,
- 4) -C(0)N(R)R<1>,

- 5) $-C(0)R<1>$,
 - 6) $-CN$,
 - 7) $-SR$,
 - 8) $-S(0)2NH_2$,
 - 9) $-S(0)2NHR<1>$,
 - 10) $-S(0)2N(R)R<1>$,
 - 11) $-S(0)R<1>$,
 - 12) $-S(0)2R<1>$,
 - 13) $-L$,
 - 14) -benzyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,
 - 15) -L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc cả hai nhóm L và các nhóm heteroaryl,
 - 16) -L-heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm heterocyclyl, 17) -L-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm heteroaryl,
 - 18) -heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$, hoặc
 - 19) -aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,
- và trong đó mỗi nhóm thế được gắn tùy ý với nhóm L nếu nó không có mặt, và trong đó, khi ($R<1>$) và $R<1>$ được gắn với nguyên tử nitơ, chúng tùy ý liên kết cùng với nguyên tử nitơ để tạo ra vòng 3 đến 7 cạnh mà tùy ý bao gồm một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, được thế tùy ý với một hoặc nhiều $R<1>$ hoặc $R<A>$;

W là

- 1) $-H$,
- 2) -halogen,
- 3) $-OR<1>$,
- 4) $-L-OH$,
- 5) $-L-OR<1>$,

- 6) -SR<1>,
- 7) -CN,
- 8) -P(0)(OR<1>)(OR<1>),
- 9) -NHR<1>,
- 10) -N(R<1>)R<1>,
- 11) -L-NH₂,
- 12) -L-NHR<1>,
- 13) -L-N(R<1>)R<1>,
- 14) -L-SR<1>,
- 15) -L-S(0)R<1>,
- 16) -L-S(0)2R<1>,
- 17) -L-P(0)(OR<1>)(OR<1>)
- 18) -C(0)OR<1>,
- 19) -C(0)NH₂,
- 20) -C(0)NHR<1>,
- 21) -C(0)N(R<1>)R<1>,
- 22) -NHC(0)R<1>,
- 23) -NR1C(0)R<1>, -NHC(0)OR<1>,
- NR1C(0)OR<1>,
- OC(0)NH₂,
- OC(0)NHR<1>,
- OC(0)N(R)R<1>,
- OC(0)R<1>,
- C(0)R<1>,
- NHC(0)NH₂,
- NHC(0)NHR<1>,
- NHC(0)N(R)R<1>,
- NR C(0)NH₂,
- NR C(0)NHR<1>,

- NR C(0)N(R)R<1> ,
- NHS(0)2R<1> ,
- NR S(0)2R<1> ,
- S(0)2NH2 ,
- S(0)2NHR<1> ,
- S(0)2N(R)R<1> ,
- S(0)R<1> ,
- S(0)2R<1> ,
- OS(0)2R1 ,
- S(0)2OR<1> ,
- benzyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R<A> hoặc R<1> ,
- L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được liên kết trên một hoặc cả hai nhóm L và các nhóm heteroaryl ,
- L-heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được liên kết trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm heterocyclyl ,
- L-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm aryl ,
- L-NR<1>(R<1>) ,
- L-)2 NR<1> ,
- L-(N(R1)-L)n - N(R1)R1 , -L-(N(R<1>)-L)n - heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được liên kết trên một hoặc cả hai nhóm L và các nhóm heteroaryl ,
- L-(N(R<1>)-L)n - heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm heterocyclyl ,
- L-(N(R<1>)-L)n - aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm aryl ,
- O-L-N(R)R<1> ,
- O-L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được liên kết trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm heteroaryl ,

-0-L- heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được liên kết trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm heterocyclyl,

-0-L-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm aryl,

-0-L)₂-NR<1>,

-0-L-(N(R)-L)_n - N(R)R<1>,

-0-L-(N(R<1>)-L)_n - heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm heteroaryl,

-0-L-(N(R<1>)-L)_n - heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm heterocyclyl,

-0-L-(N(R<1>)-L)_n- aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,

-S-L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,

-S-L- heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,

-S-L- aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$ được gắn trên một hoặc hai nhóm L và nhóm aryl,

-S-L)₂ NR₁,

-S-L-(N(R₁)-L)" - N(R₁)R₁,

-S-L-(N(R<1>)-L)_n - heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$, -S-L-(N(R<1>)-L)_n - heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$,

-S-L-(N(R<1>)-L)_n - aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$,

-NR<1>(R<1>),

-(N(R₁)-L)_n - N(R₁)R₁,

-N(R₁)L)₂ -NR₁, 76) -(N(R₁)-L)" - N(R₁)RA,

77) -(N(R<1>)-L)_n - heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,

78) -(N(R<1>)-L)_n - heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc $R<1>$,

79) -(N(R<1>)-L)_n- aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế $R<A>$ hoặc

R<1>,

80) -heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A>, hoặc

81) -aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A>, hoặc

và trong đó mỗi nhóm thế được gắn tùy ý vào nhóm L nếu chưa có mặt, và trong đó khi hai nhóm thế R<1> có mặt trên cùng nguyên tử nitơ, sau đó mỗi nhóm thế R<1> được chọn độc lập từ danh sách các giá trị R<1> được mô tả sau đó,

và trong đó n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

và trong đó, khi (R<1>) và R<1> được gắn với nguyên tử nitơ, chúng tùy ý liên kết cùng với nguyên tử nitơ để tạo ra vòng 3 đến 7 cạnh mà tùy ý bao gồm một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, được thế tùy ý vòng với một hoặc nhiều R<1> hoặc R<A>;

L là

1) -C1-6 alkyl,

2) -C2-6 alkenyl,

3) -C2-6 alkynyl,

4) -C3-7 xycloalkyl,

5) -C3-7 xycloalkenyl,

6) heterocyclyl,

7) -Ci-6 alkyl-C3-7 xycloalkyl,

8) -Ci-6 alkyl-heterocyclyl,

9) aryl, hoặc

10) heteroaryl,

và trong đó các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heterocyclyl, aryl và nhóm heteroaryl đều được thế tùy ý độc lập với một hoặc hai nhóm thế R<A>;

R1 is

1) -H,

2) -C1-6 alkyl,

3) -C2-6 alkenyl,

4) -C2-6 alkynyl, 5) -C3-7 xycloalkyl,
 6) -C3-7 xycloalkenyl,
 7) -C1-5 được peflo hóa,
 8) -heterocydy,yl,
 9) -aryl,
 10) -heteroaryl,
 11) -benzyl, hoặc
 12) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1 H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoyl,
 và trong đó các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkenyl, alkyl được peflo hóa,
 heterocydy,yl, aryl, heteroaryl và nhóm benzyl được thế tùy ý độc lập với 1, 2 hoặc 3 nhóm
 thế R<A> hoặc R<1>;

R2 là

- 1) -H,
- 2) -C1-6 alkyl,
- 3) -SR,
- 4) -C(0)R1,
- 5) -S(0)R1,
- 6) -S(0)2R<1>,
- 7) -benzyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R<A> hoặc R<1>,
- 8) -L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1>
 được gắn trên một hoặc cả hai nhóm L và các nhóm heteroaryl,
- 9) -L-heterocyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1>
 được gắn trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm heterocyclyl,
- 10) -L-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1> được
 gắn trên một hoặc cả hai nhóm L và nhóm aryl,
- 11) -heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1>,
 hoặc
- 12) -aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế R<A> hoặc R<1>,
 và trong đó mỗi nhóm thế được gắn tùy ý vào nhóm L nếu nó chưa có mặt;

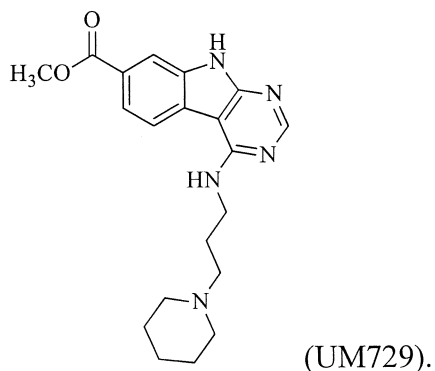
R<A> là

- 1) -halogen,
- 2) -CFs, 3) -OH,
- 4) -OR<1>,
- 5) -L-OH,
- 6) -L-OR<1>,
- 7) -OCFs,
- 8) -SH,
- 9) -SR1,
- 10) -CN,
- 11) -NO2,
- 12) -NH2,
- 13) -NHR<1>,
- 14) -NR<1>R<1>,
- 15) -L-NH2,
- 16) -L-NHR<1>,
- 17) -L-NR<4>R<1>,
- 18) -L-SR<1>,
- 19) -L-S(0)R<1>,
- 20) -L-S(0)2R<1>,
- 21) -C(0)OH,
- 22) -C(0)OR<1>,
- 23) -C(0)NH2,
- 24) -C(0)NHR<1>,
- 25) -C(0)N(R<1>)R<1>,
- 26) -NHC(0)R<1>,
- 27) -NR1C(0)R<1>,
- 28) -NHC(0)OR<1>,
- 29) -NR1C(0)OR<1>,

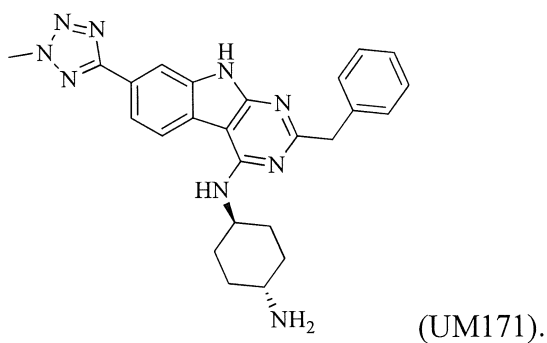
- 30) -OC(0)NH₂,
- 31) -OC(0)NHR<1> ,
- 32) -OC(0)N(R)R<1> ,
- 33) -OC(0)R<1> ,
- 34) -C(0)R₁, 35) -NHC(0)NH₂,
- 36) -NHC(0)NHR₁,
- 37) -NHC(0)N(R)R<1> ,
- 38) -NR C(0)NH₂,
- 39) -NR C(0)NHR<1> ,
- 40) -NR₁C(0)N(R₁)R₁,
- 41) -NHS(0)₂R<1> ,
- 42) -NR S(0)₂R<1> ,
- 43) -S(0)₂NH₂,
- 44) -S(0)₂NHR<1> ,
- 45) -S(0)₂N(R)R<1> ,
- 46) -S(0)R<1> ,
- 47) -S(0)₂R<1> ,
- 48) -0S(0)₂R<1> ,
- 49) -S(0)₂OR<1> ,
- 50) -benzyl,
- 51) -N₃, hoặc
- 52) -C(-N=N-)(CF₃),

và trong đó nhóm benzyl được thế tùy ý bằng 1,2 hoặc 3 nhóm thế R<A> hoặc R<1>.

Theo các khía cạnh cụ thể, dẫn xuất pyrimido(4,5-b)indole nêu trên có cấu trúc hóa học



Theo các khía cạnh cụ thể, dẫn xuất pyrimido(4,5-b)indole nêu trên có cấu trúc hóa học



Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm IL-2 và IL-15 và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, thêm IL2 và IL-15, một hoặc nhiều SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, hoặc GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn, thêm IL2 và IL-15, mỗi SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, hoặc GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 10 U/mL đến 10000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 100 U/mL đến 10000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 300 U/mL đến 3.000 U/mL và IL-15 nêu trên

có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 10 ng/mL đến 30 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ khoảng 1000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ khoảng 20 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ ba nêu trên, SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,50 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ ba nêu trên, SCF có mặt với nồng độ khoảng 22 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 20 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba nêu trên không phải là GBGM®.

Nói chung, các thành phần môi trường được trích dẫn cụ thể không đề cập đến để có thể cấu tạo trong các thành phần chưa xác định trong môi trường nêu trên, ví dụ, huyết thanh. Ví dụ, Tpo, IL-2 và IL-15 không có trong thành phần chưa xác định của môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba, ví dụ, Tpo, IL-2 và IL-15 nêu trên không có trong huyết thanh. Hơn nữa, LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và/hoặc GM-CSF không có trong một thành phần chưa xác định của môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba, ví dụ, LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và/hoặc GM-CSF không có trong huyết thanh.

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa huyết thanh-AB ở người. Theo các khía cạnh cụ thể, bất kỳ môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa từ 1% đến 20% huyết thanh-AB ở người, từ 5% đến 15% huyết thanh-AB ở người, hoặc khoảng 2, 5, hoặc 10%

huyết thanh-AB ở người.

Theo các khía cạnh cụ thể, bất kỳ môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa 2-mercaptoetanol. Theo các khía cạnh cụ thể, bất kỳ môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa gentamycin.

Theo các khía cạnh cụ thể, trong các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 ngày trước khi việc nuôi cấy nêu trên trong môi trường thứ hai nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 ngày trước khi việc nuôi cấy nêu trên trong môi trường thứ ba nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 ngày hoặc trong hơn 30 ngày.

Theo một phương án, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong từ 7 đến 13 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong từ 2 đến 6 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong từ 10 đến 30 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy trong tổng số từ 19 đến 49 ngày.

Theo một phương án, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong từ 8 đến 12 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong từ 3 đến 5 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong từ 15 đến 25 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy tổng số từ 26 đến 42 ngày.

Theo một phương án cụ thể, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong khoảng 10 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong khoảng 4 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong khoảng 21 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy trong tổng số khoảng 35 ngày.

Theo các khía cạnh cụ thể, việc nuôi cấy trong môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai và môi trường thứ ba nêu trên tất cả được thực hiện trong các điều kiện nuôi cấy ổn định, ví dụ, trong đĩa nuôi cấy hoặc ống nuôi cấy. Theo các khía cạnh cụ thể, việc nuôi cấy nêu trên trong ít nhất một trong số các môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên được thực hiện trong ống quay. Theo các khía cạnh cụ thể, việc nuôi cấy nêu trên trong môi trường thứ nhất và môi trường thứ hai nêu trên được thực hiện trong các điều kiện nuôi cấy ổn định, và việc nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên được thực hiện trong ống quay.

Theo các khía cạnh cụ thể, việc nuôi cấy nêu trên được thực hiện trong ống quay. Theo các khía cạnh khác, việc nuôi cấy nêu trên được thực hiện trong thiết bị G-Rex. Theo các khía cạnh khác, việc nuôi cấy nêu trên được thực hiện trong bình phản ứng sinh học WAVE.

Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ nhất từ 1×10^4 đến 1×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ nhất khoảng 3×10^4 tế bào/mL.

Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ nhất nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ hai nêu trên từ 5×10^4 đến 5×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ nhất nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ hai nêu trên khoảng 1×10^5 tế bào/mL.

Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên từ 1×10^5 đến 5×10^6 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên từ 1×10^5 đến 1×10^6 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 5×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể hơn, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 5×10^5 tế bào/mL trong ống quay. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 3×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể hơn, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 3×10^5 tế bào/mL trong môi trường nuôi cấy ổn định.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được bộc lộ ở đây sản xuất ít nhất gấp ít nhất 5.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn nêu trên được sản xuất ít nhất gấp ít nhất 10.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn nêu trên được sản xuất ít nhất gấp ít nhất 50.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn nêu trên được sản xuất ít nhất gấp ít nhất 75.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm 7-aminoactinomycin D (7AAD). Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm annexin-V. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm 7-AAD và annexin-V. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm trypan blue.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được bộc lộ ở đây sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 20% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 40% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 60% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 70% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 75% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 80% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được bộc lộ ở đây, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 20% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 35% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 45% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 60% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 75% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1.

Theo các khía cạnh cụ thể, sau bước nuôi cấy thứ ba, quần thể tế bào thứ ba nêu

trên, ví dụ, quần thể của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được bảo quản cryo.

Theo các khía cạnh cụ thể, được đề xuất ở đây là các quần thể của các tế bào bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên, tức là, các tế bào tiêu diệt tự nhiên được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo đó, được bộc lộ ở đây là quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên được phân lập được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 20% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 40% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 60% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 80% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻.

Theo một phương án, được đề xuất ở đây quần thể tế bào đầu dòng NK được phân lập, trong đó các tế bào đầu dòng NK nêu trên được sản xuất theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây.

Theo một phương án, được đề xuất ở đây là quần thể tế bào NK trưởng thành được phân lập trong đó các tế bào NK trưởng thành nêu trên được sản xuất theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, được đề xuất ở đây là quần thể tế bào NK được phân lập, trong đó các tế bào NK nêu trên được kích hoạt, trong đó các tế bào NK được kích hoạt nêu trên được sản xuất theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây.

Theo đó, theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là việc sử dụng các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây để ức chế sự tăng sinh tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo các phương án cụ thể, các quần thể tế bào Nk được sử dụng kết hợp với IL-2.

Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là việc sử dụng các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây để ức chế sự tăng sinh tế bào đa u tủy xương. Theo các phương án cụ thể, các quần thể tế bào

NK được sử dụng kết hợp với IL-2.

Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất, thu được từ dịch nhau thai, máu cuống rốn hoặc máu ngoại vi. Theo một phương án, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất, thu được từ nhau thai, ví dụ, từ dịch nhau thai. Theo một phương án, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất, không thu được từ máu cuống rốn. Theo một phương án, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất, không thu được từ máu ngoại vi. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất, được kết hợp các tế bào từ dịch nhau thai và máu cuống rốn, ví dụ, máu cuống rốn từ cùng nhau thai như dịch. Theo phương án cụ thể khác, máu cuống rốn được phân lập khỏi nhau thai khác với nhau thai từ dịch nhau thai nêu trên thu được. Theo các phương án cụ thể, các tế bào kết hợp có thể thu được bằng cách dùng chung hoặc kết hợp máu cuống rốn và dịch nhau thai. Theo các phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự bằng dung tích để thu các tế bào kết hợp. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ từ 10:1 đến 1:10, từ 5:1 đến 1:5, hoặc từ 3:1 đến 1:3. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 10:1, 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 hoặc 1:10. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 8,5:1,5 (85%:15%).

Theo các phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60,

35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự, như được xác định bởi tổng số hàm lượng các tế bào có nhân (TNV) để thu được các tế bào kết hợp. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ từ 10:1 đến 1:10, từ 5:1 đến 1:5, hoặc từ 3:1 đến 1:3. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 10:1, 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 hoặc 1:10.

Do đó, theo một phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc cho đối tượng nêu trên dùng một lượng hiệu quả của các tế bào từ quần thể tế bào NK được phân lập được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên đã được bảo quản cryo trước khi tiếp xúc hoặc dùng. Theo các khía cạnh khác, các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên không được bảo quản cryo trước khi tiếp xúc hoặc việc dùng nêu trên.

Do đó, theo một phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh đa u tủy xương, bao gồm việc cho đối tượng nêu trên dùng một lượng hiệu quả của các tế bào từ quần thể tế bào NK được phân lập được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên đã được bảo quản cryo trước khi tiếp xúc hoặc dùng. Theo các khía cạnh khác, các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên không được bảo quản cryo trước khi tiếp xúc hoặc dùng.

Theo phương án cụ thể, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp ba giai đoạn đã được xử lý bằng hợp chất điều biến miễn dịch, ví dụ, hợp chất điều biến miễn dịch được mô tả ở đây, hoặc thalidomit, trước khi dùng. Theo phương án cụ thể, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây đã được xử lý với IL2 và IL12 và IL18, IL12 và IL15, IL12 và IL18, IL2 và IL12 và IL15 và IL18, hoặc IL2 và IL15 và IL18 trước khi

dùng. Theo phương án cụ thể khác, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng (1) lượng hiệu quả của quần thể tế bào NK được phân lập được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây; và (2) lượng hiệu quả hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit. “Lượng hiệu quả” trong bối cảnh này nghĩa là lượng của tế bào trong quần thể tế bào NK, hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit tùy ý, mà kết quả là sự cải thiện có thể nhận thấy ở một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư hoặc bệnh lây nhiễm nêu trên, so với bệnh nhân bị bệnh ung thư hoặc bệnh lây nhiễm nêu trên mà không được dùng quần thể tế bào NK nêu trên và, hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit tùy ý. Theo phương án cụ thể, hợp chất điều biến miễn dịch nêu trên là lenalidomit hoặc pomalidomit.

Theo phương án khác, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính bao gồm việc mang lượng hiệu quả trị liệu của quần thể tế bào NK vào trong gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, tiếp xúc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với các tế bào trong quần thể tế bào NK. Dưới đây, trừ phi có chú ý khác, thuật ngữ “gần” đề cập đến đủ gần để gọi ra kết quả mong muốn; ví dụ, theo các phương án cụ thể, thuật ngữ gần để chỉ sự tiếp xúc. Theo các phương án cụ thể, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vitro. Theo các phương án khác, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vivo.

Theo phương án khác, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào đa u tủy xương bao gồm việc mang lượng hiệu quả trị liệu của quần thể tế bào NK vào trong gần với các tế bào đa u tủy xương, ví dụ, tiếp xúc các tế bào đa u tủy xương với các tế bào trong quần thể tế bào NK. Theo các phương án cụ thể, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vitro. Theo các phương án khác, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vivo.

Việc dùng quần thể tế bào được phân lập của các tế bào NK hoặc dược phẩm của chúng là dùng toàn thân. Theo phương án cụ thể, việc dùng quần thể tế bào được phân lập của các tế bào NK hoặc dược phẩm của chúng cho đối tượng là bằng truyền. Theo phương án cụ thể, việc dùng quần thể tế bào được phân lập của các tế bào NK hoặc dược phẩm của

chúng cho đối tượng là bằng truyền trong tĩnh mạch (IV).

Theo khía cạnh khác, được đề cập ở đây là phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc dùng các tế bào NK riêng, trong đó các tế bào NK nêu trên hiệu quả để điều trị AML với đối tượng nêu trên. Theo phương án cụ thể, các tế bào NK nêu trên là các tế bào NK máu cuống rốn hoặc các tế bào NK được sản xuất từ các tế bào tạo máu cuống rốn, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu. Theo phương án khác, các tế bào NK nêu trên đã được sản xuất bằng bất kỳ các phương pháp được mô tả ở đây để sản xuất các tế bào NK, ví dụ, để sản xuất các quần thể tế bào NK sử dụng phương pháp ba giai đoạn như được đưa ra ở đây. Theo các phương án cụ thể về phương pháp điều trị đối tượng bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn, như được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính được điều trị bằng các phương pháp ở trên bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính khó chữa, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính ở người nghèo, hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính ở trẻ em. Theo phương án cụ thể, đối tượng nêu trên bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính đã thất bại ít nhất liệu pháp tế bào tiêu diệt không tự nhiên chống bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo phương án cụ thể, đối tượng nêu trên 65 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn và trong việc giảm đầu tiên. Theo các phương án cụ thể, đối tượng nêu trên đã được thử với các trị liệu hóa học, ví dụ, fludarabine, cytarabine, hoặc cả hai, trước khi dùng các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên.

Theo khía cạnh khác, được đề cập ở đây là phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh đa u tủy xương, bao gồm việc dùng các tế bào NK riêng, trong đó các tế bào NK nêu trên hiệu quả để điều trị bệnh đa u tủy xương ở đối tượng nêu trên. Theo phương án cụ thể, các tế bào NK nêu trên là các tế bào NK máu cuống rốn hoặc các tế bào NK được sản xuất từ các tế bào tạo máu cuống rốn, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu. Theo phương án khác, các tế bào NK nêu trên đã được sản xuất bằng bất kỳ các phương pháp được mô tả ở đây để sản xuất các tế bào NK, ví dụ, để sản xuất các quần thể tế bào NK sử dụng phương pháp ba giai đoạn như được đưa ra ở đây. Theo các phương án cụ thể về phương pháp điều trị đối tượng bị bệnh đa u tủy xương, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp

ba giai đoạn, như được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này đã tiếp nhận sự cấy ghép tế bào gốc tự rưng trước khi dùng các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này đã tiếp nhận melphalan trước khi dùng các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên.

Theo các phương án cụ thể, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây được bảo quản cryo, ví dụ, được bảo quản cryo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây được bảo quản cryo trong môi trường bảo quản cryo, ví dụ, môi trường bảo quản cryo được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, sự bảo quản cryo của các quần thể tế bào đầu dòng NK và/hoặc các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây bao gồm các bước (1) chuẩn bị dung dịch huyền phù tế bào chứa quần thể tế bào đầu dòng NK và/hoặc quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây; (2) bổ sung môi trường bảo quản cryo vào dung dịch huyền phù tế bào từ bước (1) để thu huyền phù tế bào được bảo quản cryo; (3) làm mát huyền phù tế bào được bảo quản cryo từ bước (3) để thu mẫu được bảo quản cryo; (4) lưu trữ mẫu được bảo quản cryo dưới -80 °C.

Theo các phương án cụ thể về các phương pháp điều trị hoặc loại bỏ khối u ở trên, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây được kết hợp với các tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên được phân lập khỏi dịch nhau thai, máu cuống rốn hoặc máu ngoại vi, hoặc được sản xuất từ các tế bào tạo máu bằng phương pháp khác nhau. Theo các phương án cụ thể, các quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên được kết hợp với các tế bào tiêu diệt tự nhiên từ các nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng các phương pháp khác trong tỷ lệ khoảng 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc

tương tự.

Theo khía cạnh khác, được đề xuất ở đây là chế phẩm chứa các tế bào NK được phân lập được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, các tế bào NK nêu trên được sản xuất từ các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu được phân lập khỏi dịch nhau thai, máu cuống rốn, và/hoặc máu ngoại vi. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK nêu trên chứa ít nhất 70% các tế bào trong chế phẩm. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK nêu trên chứa ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, 98% hoặc 99% các tế bào trong chế phẩm. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 80%, 82%, 84%, 86%, 88% hoặc 90% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là CD3⁻ và CD56⁺. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88% hoặc 90% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là CD16⁻. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 50%, 55% hoặc 60% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là CD94⁺.

Theo phương án cụ thể, các tế bào NK là từ các đối tượng đơn lẻ. Theo phương án cụ thể hơn, các tế bào NK bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên từ ít nhất hai đối tượng khác nhau. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK từ đối tượng khác với đối tượng mà người được dự định điều trị bằng các tế bào NK. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK đã được tiếp xúc và được mang vào trong gần với hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit với lượng và đủ thời gian đối với các tế bào NK để biểu hiện có thể thấy được nhiều granzym B hoặc perforin hơn lượng tương đương của các tế bào tiêu diệt tự nhiên, tức là, các tế bào NK, không được tiếp xúc hoặc không được mang vào gần với các hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit nêu trên.

Theo phương án cụ thể hơn, các chế phẩm chứa các tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây và các tế bào tiêu diệt tự nhiên từ nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng phương pháp khác. Theo phương án cụ thể, nguồn khác nêu trên là máu nhau thai và/hoặc máu cuống rốn. Theo phương án cụ thể khác, nguồn khác nêu trên là máu ngoại vi. Theo các phương án cụ thể, các tế bào NK được kết hợp với các tế bào tiêu diệt tự nhiên từ các nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng các phương pháp trong

tỷ lệ khoảng 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự.

Theo khía cạnh khác, được đề cập ở đây là chế phẩm, ví dụ, được phẩm chứa quần thể tế bào NK được phân lập, ví dụ, được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào NK được phân lập ở trên được sản xuất từ các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu được phân lập khỏi nhau thai, ví dụ, khỏi dịch nhau thai, máu cuống rốn, và/hoặc máu ngoại vi. Theo phương án cụ thể khác, quần thể tế bào NK được phân lập nêu trên chứa ít nhất 70% các tế bào trong chế phẩm. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK được phân lập nêu trên chứa ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, 98% hoặc 99% các tế bào trong chế phẩm. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK nêu trên chứa ít nhất 70% các tế bào trong chế phẩm. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 80%, 82%, 84%, 86%, 88% hoặc 90% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là $CD3^+$ và $CD56^+$. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88% hoặc 90% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là $CD16^+$. Theo các phương án cụ thể, ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 50%, 55% hoặc 60% các tế bào NK trong chế phẩm nêu trên là $CD94^+$.

Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK được phân lập trong chế phẩm nêu trên là từ các đối tượng đơn lẻ. Theo phương án cụ thể hơn, các tế bào NK được phân lập bao gồm các tế bào NK từ ít nhất hai đối tượng khác nhau. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK được phân lập trong chế phẩm nêu trên từ đối tượng khác với đối tượng mà người được dự định điều trị bằng các tế bào NK. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào NK đã được tiếp xúc và được mang vào trong gần với hợp chất điều biến miễn dịch hoặc thalidomit với lượng và đủ thời gian đối với các tế bào NK để biểu hiện có thể thấy được nhiều granzym B hoặc perforin hơn lượng tương đương của các tế bào tiêu diệt tự nhiên, tức là, các tế bào NK, không được tiếp xúc hoặc không được mang vào gần với các hợp chất điều

biến miễn dịch hoặc thalidomit nêu trên.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm chứa các tế bào NK từ các nguồn khác, hoặc được thực hiện bởi phương pháp khác. Theo phương án cụ thể, nguồn khác nêu trên là máu nhau thai và/hoặc máu cuống rốn. Theo phương án cụ thể khác, nguồn khác nêu trên là máu ngoại vi. Theo các phương án cụ thể hơn, các quần thể tế bào NK trong các chế phẩm này được kết hợp với các tế bào NK từ các nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng các phương pháp trong tỷ lệ khoảng 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự.

Thuật ngữ

Như được sử dụng ở đây, “hợp chất điều biến miễn dịch” và “IMiD™” không bao gồm thalidomit.

Như được sử dụng ở đây, “lenalidomit” nghĩa là 3-(4'aminoisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione (Chemical Abstracts Service name) or 2,6-Piperidinedione,3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- (International Union of Pure và Applied Chemistry (IUPAC) name). Như được sử dụng ở đây, “pomalidomit” nghĩa là 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione.

Như được sử dụng ở đây, “đa tiềm năng” khi đề cập đến tế bào, nghĩa là tế bào có khả năng để phân biệt tế bào của loại tế bào khác. Theo các phương án cụ thể, “tế bào đa tiềm năng” là tế bào mà có khả năng để phát triển thành một phần thân thể động vật có vú xấp xỉ 260 loại tế bào. Không giống tế bào vạn năng, tế bào đa tiềm năng không có khả năng để sản xuất tất cả các loại tế bào.

Như được sử dụng ở đây, “tế bào nuôi” đề cập đến các tế bào của một loại mà cùng được nuôi cấy với các tế bào của loại thứ hai, để cung cấp môi trường trong đó các tế bào của loại thứ hai được duy trì, và có thể sinh sôi. Nếu không có sự ràng buộc bởi lý thuyết,

các tế bào nuôi có thể cung cấp, ví dụ, các peptit, polypeptit, các tín hiệu điện, các phân tử hữu cơ (ví dụ, các steroid), các phân tử axit nucleic, các yếu tố tăng trưởng (ví dụ, bFGF), các yếu tố khác (ví dụ, các cytokin), và chất dinh dưỡng chuyển hóa với các tế bào đích. Theo các phương án cụ thể, các tế bào nuôi sinh trưởng trong lớp đơn.

Như được sử dụng ở đây, “các tế bào tiêu diệt tự nhiên” hoặc “các tế bào NK” được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, mà không có thêm sự biến đổi, bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên từ nguồn mô bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, “dịch nhau thai” nghĩa là dịch đã được đi qua ít nhất một phần của nhau thai, ví dụ, nhau thai ở người, ví dụ, đi qua hệ mạch nhau thai, và bao gồm nhiều tế bào được lấy bằng dịch trong suốt đường dẫn qua nhau thai.

Như được sử dụng ở đây, “các tế bào dịch nhau thai” nghĩa là các tế bào có nhân, ví dụ, tổng các tế bào có nhân được phân lập từ hoặc có thể phân lập từ dịch nhau thai.

Như được sử dụng ở đây, “sự ức chế tế bào khối u”, “sự ức chế sự tăng sinh tế bào khối u” và tương tự, bao gồm việc làm chậm sự phát triển của quần thể của các tế bào khối u, ví dụ, bằng cách tiêu diệt một hoặc nhiều tế bào khối u trong quần thể nêu trên của các tế bào khối u, ví dụ, bằng cách cho tiếp xúc hoặc mang, ví dụ, các tế bào NK hoặc quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây vào trong gần với quần thể tế bào của các tế bào khối u, ví dụ, việc tiếp xúc quần thể tế bào của các tế bào khối u với các tế bào NK hoặc quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vitro. Theo các phương án khác, việc tiếp xúc nêu trên diễn ra trong in vivo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các tế bào tạo máu” bao gồm các tế bào gốc tạo máu và các tế bào đầu dòng tạo máu.

Như được sử dụng ở đây, “thành phần chưa xác định” là thuật ngữ trong lĩnh vực môi trường nuôi cấy để chỉ các thành phần cấu tạo thường không được cung cấp hoặc được xác định số lượng. Các ví dụ về “thành phần chưa xác định” bao gồm, mà không giới hạn,

huyết thanh, ví dụ, huyết thanh ở người (ví dụ, huyết thanh-AB ở người) và huyết thanh thai nhi (ví dụ, huyết thanh thai nhi ở bò hoặc huyết thanh thai nhi ở bê con).

Như được sử dụng ở đây, “+” được sử dụng để biểu thị sự có mặt của chất chỉ thị tế bào cụ thể, nghĩa là chất chỉ thị tế bào có mặt có thể nhìn thấy trong huỳnh quang được kích hoạt tế bào phân loại qua đối chứng kiểu tương đương hoặc có thể nhận thấy được trên phân tình trạng kỹ thuật trong RT-PCT định lượng hoặc bán định lượng.

Như được sử dụng ở đây, “-” được sử dụng để biểu thị sự có mặt của chất chỉ thị tế bào cụ thể, nghĩa là chất chỉ thị tế bào không nhìn thấy có mặt trong huỳnh quang được kích hoạt tế bào phân loại qua đối chứng kiểu tương đương hoặc không thể nhận thấy được trên phân tình trạng kỹ thuật trong RT-PCT định lượng hoặc bán định lượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được đề xuất ở đây là các phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính sử dụng các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Phương pháp điều trị được đề xuất ở đây có thể là một phần của phác đồ điều trị chống ung thư mà bao gồm việc dùng IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 ở người. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người (rhIL-2)..

Được đề xuất thêm ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, được đề xuất ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng

cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, còn bao gồm việc mang IL-2 vào trong gần với các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, cho các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Được đề xuất ở đây là các phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh đa u tủy xương sử dụng các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Phương pháp điều trị được đề xuất ở đây có thể là một phần của phác đồ điều trị chống ung thư mà bao gồm việc dùng IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 ở người. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này đã tiếp nhận trị liệu hóa học trước khi dùng các tế bào tiêu diệt tự nhiên nêu trên. Theo các phương án cụ thể, trị liệu hóa học là tác nhân alkyl hóa. Theo các phương án cụ thể hơn, tác nhân alkyl hóa là melphalan. Theo các phương án cụ thể, melphalan được dùng theo nhãn. Theo các phương án cụ thể, đối tượng mắc bệnh đa u tủy xương là đối tượng đã tiếp nhận sự ghép tế bào gốc tự rưng trước việc dùng ở trên. Theo các phương án cụ thể, sự ghép tế bào gốc tự rưng trong việc điều trị bệnh đa u tủy xương nêu trên. Theo phương án cụ thể, các tế bào gốc trong sự ghép tế bào gốc tự rưng là các tế bào nhân đơn máu ngoại vi.

Được đề xuất thêm ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế bào đa u tủy xương, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, mang vào trong gần với các tế bào đa u tủy xương, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, được đề xuất ở đây là các phương pháp ức chế sự tăng sinh của các tế

bào đa ủ tủy, bao gồm việc mang các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ, các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, gần với các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bằng cách cho các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính tiếp xúc với các tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây, còn bao gồm việc mang IL-2 vào trong gần với các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, cho các tế bào NK và/hoặc các tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với IL-2. Theo các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Được đề cập ở đây là các phương pháp mới về việc sản xuất hoặc mở rộng các tế bào NK từ các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu. Cũng được đề cập ở đây là các phương pháp, ví dụ, các phương pháp ba giai đoạn, về việc sản xuất các quần thể tế bào NK từ các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu. Các tế bào tạo máu được sử dụng để sản xuất các tế bào NK, các quần thể tế bào NK có thể thu được từ bất kỳ nguồn, ví dụ, mà không giới hạn, nhau thai, máu cuống rốn, máu ngoại vi, lá lách hoặc gan. Theo các phương án cụ thể, các tế bào NK hoặc các quần thể tế bào NK được sản xuất từ các tế bào tạo máu mở rộng, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu và/hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu. Theo một phương án, các tế bào tạo máu được lấy từ nguồn của các tế bào này, ví dụ, từ dịch nhau thai, máu cuống rốn, máu nhau thai, máu ngoại vi, gan và/hoặc tủy xương.

Các tế bào tạo máu được sử dụng để sản xuất các tế bào NK và các quần thể tế bào NK có thể thu được từ các loài bất kỳ. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên là các tế bào ở động vật có vú. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở người. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở linh trưởng. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở chó. Theo các phương án cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu này là các tế bào ở động vật gặm nhấm.

Các tế bào tạo máu

Các các tế bào tạo máu hữu hiệu trong các phương pháp được bộc lộ ở đây có thể là các tế bào tạo máu bất kỳ có thể phân biệt các tế bào NK, ví dụ, các tế bào tiền chất, các tế bào đầu dòng tạo máu, các tế bào gốc tạo máu, hoặc tương tự. Các tế bào tạo máu có thể thu được từ các nguồn mô chẳng hạn như, ví dụ, tủy xương, máu cuống rốn, máu nhau thai, máu ngoại vi, gan hoặc tương tự, hoặc các kết hợp của chúng. Các tế bào tạo máu có thể thu được từ nhau thai. Theo phương án cụ thể, các tế bào tạo máu thu được từ dịch nhau thai. Theo một phương án, các tế bào tạo máu không thu được từ máu cuống rốn. Theo một phương án, các tế bào tạo máu không thu được từ máu ngoại vi. Các tế bào tạo máu từ dịch nhau thai có thể chứa hỗn hợp của các tế bào tạo máu mẹ và bào thai, ví dụ, hỗn hợp trong đó các tế bào mẹ chứa lớn hơn 5% tổng số các tế bào tạo máu. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu từ dịch nhau thai chứa ít nhất khoảng 90%, 95%, 98%, 99% hoặc 99,5% các tế bào bào thai.

Theo các phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, thu được từ dịch nhau thai, máu cuống rốn, gan bào thai, máu ngoại vi được lấy, hoặc tủy xương. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, từ các quần thể tế bào NK được sản xuất sử dụng phương pháp ba giai đoạn được sản xuất, được kết hợp các tế bào từ dịch nhau thai và máu cuống rốn, ví dụ, máu cuống rốn từ cùng nhau thai như dịch. Theo phương án cụ thể khác, máu cuống rốn được phân lập khỏi nhau thai khác với nhau thai từ dịch nhau thai nêu trên thu được. Theo các phương án cụ thể, các tế bào kết hợp có thể thu được bằng cách dùng chung hoặc kết hợp máu cuống rốn và dịch nhau thai. Theo các phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5,

1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự bằng dung tích để thu các tế bào kết hợp. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ từ 10:1 đến 1:10, từ 5:1 đến 1:5, hoặc từ 3:1 đến 1:3. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 10:1, 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 hoặc 1:10. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 8,5:1,5 (85%:15%).

Theo các phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự, bằng tổng số hàm lượng các tế bào có nhân (TNV) để thu được các tế bào kết hợp. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ từ 10:1 đến 1:10, từ 5:1 đến 1:5, hoặc từ 3:1 đến 1:3. Theo phương án cụ thể, máu cuống rốn và dịch nhau thai được kết hợp với tỷ lệ là 10:1, 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 hoặc 1:10.

Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu từ các quần thể tế bào NK nêu trên sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây được sản xuất, từ cả máu cuống rốn và dịch nhau thai, nhưng trong đó máu cuống rốn được phân lập từ nhau thai khác hơn nhau thai lấy từ dịch nhau thai.

Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu là các tế bào CD34⁺. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu hữu hiệu trong các phương pháp được bộc lộ ở đây là CD34⁺CD38⁺ hoặc CD34⁺CD38⁻. Theo phương án cụ thể hơn, các tế bào tạo máu là CD34⁺CD38⁻Lin⁻. Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là một hoặc nhiều CD2⁻, CD3⁻, CD11b⁻, CD11c⁻, CD14⁻, CD16⁻, CD19⁻, CD24⁻, CD56⁻, CD66b⁻ và/hoặc glycophorin A⁻. Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là CD2⁻, CD3⁻, CD11b⁻, CD11c⁻, CD14⁻, CD16⁻, CD19⁻, CD24⁻, CD56⁻, CD66b⁻ và glycophorin A⁻. Theo phương án cụ thể hơn khác, các tế bào tạo máu là CD34⁺CD38⁻CD33⁻CD117⁻. Theo phương án cụ

thể hơn khác, các tế bào tạo máu là $CD34^+CD38^-CD33^-CD117^-CD235^-CD36^-$.

Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là $CD45^+$. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu là $CD34^+CD45^+$. Theo phương án khác, tế bào tạo máu là $Thy-1^+$. Theo phương án cụ thể, tế bào tạo máu là $CD34^+Thy-1^+$. Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là $CD133^+$. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu là $CD34^+CD133^+$ hoặc $CD133^+Thy-1^+$. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu $CD34^+$ là $CXCR4^+$. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu $CD34^+$ là $CXCR4^-$. Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là dương với KDR (thụ thể yếu tố sinh trưởng mạch máu 2) Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu là $CD34^+KDR^+$, $CD133^+KDR^+$ hoặc $Thy-1^+KDR^+$. Theo các khía cạnh cụ thể khác là các tế bào tạo máu là dương với aldehyt dehydrogenaza ($ALDH^+$), ví dụ, các tế bào là $CD34^+ALDH^+$.

Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu là $CD34^-$.

Các tế bào tạo máu cũng có thể thiếu các chất chỉ thị cụ thể biểu thị sự cam kết dòng truyền thừa, hoặc thiếu của naiveté phát triển. Ví dụ, theo phương án khác, các tế bào tạo máu là $HLA-DR^-$. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu là $CD34^+HLA-DR^-$, $CD133^+HLA-DR^-$, $Thy-1^+HLA-DR^-$ hoặc $ALDH^+HLA-DR^-$. Theo phương án khác, các tế bào tạo máu là âm với một hoặc nhiều, hoặc tất cả, của của các chất chỉ thị dòng $CD2$, $CD3$, $CD11b$, $CD11c$, $CD14$, $CD16$, $CD19$, $CD24$, $CD56$, $CD66b$ và glycophorin A.

Do đó, các tế bào tạo máu có thể được chọn để sử dụng trong các phương pháp được bộc lộ ở đây cơ bản dựa trên sự có mặt của các chất chỉ thị biểu thị trạng thái chưa được phân biệt, hoặc cơ bản dựa trên sự vắng mặt của các chất chỉ thị dòng biểu thị ít nhất một số sự phân biệt dòng đã diễn ra. Phương pháp phân lập các tế bào, bao gồm các tế bào tạo máu, cơ bản dựa trên sự có mặt và vắng mặt của các chất chỉ thị cụ thể được mô tả chi tiết bên dưới.

Các tế bào tạo máu được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất ở đây có thể là quần thể về cơ bản giống nhau, ví dụ, quần thể chứa ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 98% hoặc ít nhất khoảng 99% các tế bào tạo máu từ nguồn mô đơn lẻ, hoặc quần thể chứa

các tế bào tạo máu biểu hiện các chất chỉ thị tế bào liên kết với tế bào tạo máu. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, các tế bào tạo máu có thể chứa ít nhất 95%, 98% hoặc 99% các tế bào tạo máu từ tủy xương, máu cuống rốn, máu nhau thai, máu ngoại vi, hoặc nhau thai, ví dụ, dịch nhau thai.

Các tế bào tạo máu được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất ở đây có thể thu được từ đối tượng đơn, ví dụ, từ nhau thai đơn, hoặc từ nhiều đối tượng, ví dụ, có thể được chia phần. Nếu các tế bào tạo máu được thu từ nhiều đối tượng và được chia phần, các tế bào tạo máu có thể được thu từ cùng nguồn mô. Do đó, theo các phương án khác nhau, các tế bào tạo máu được chia phần tất cả từ nhau thai, ví dụ, dịch nhau thai, tất cả từ máu nhau thai, tất cả từ máu cuống rốn, tất cả từ máu ngoại vi, và tương tự.

Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu được sử dụng trong các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các tế bào tạo máu từ hai hoặc nhiều nguồn mô. Ví dụ, theo các phương án cụ thể, khi các tế bào tạo máu từ hai hoặc nhiều nguồn được kết hợp để sử dụng trong các phương pháp ở đây, nhiều tế bào tạo máu được sử dụng để sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây bao gồm các tế bào tạo máu từ nhau thai, ví dụ, dịch nhau thai. Theo các phương án khác nhau, các tế bào tạo máu được sử dụng để sản xuất các quần thể tế bào được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, chứa các tế bào tạo máu từ nhau thai và máu cuống rốn; từ nhau thai và máu ngoại vi, từ nhau thai và máu nhau thai, hoặc nhau thai hoặc tủy xương. Theo một phương án, các tế bào tạo máu bao gồm các tế bào tạo máu từ dịch nhau thai kết hợp với các tế bào tạo máu từ máu cuống rốn, trong đó máu cuống rốn và nhau thai là từ cùng một đối tượng, tức là trong đó dịch và máu cuống rốn là khớp nhau. Theo các phương án trong đó các tế bào tạo máu chứa các tế bào tạo máu từ hai nguồn mô, các tế bào tạo máu từ các nguồn mô có thể được kết hợp theo tỷ lệ, ví dụ, 1:10, 2:9, 3:8, 4:7, 5:6, 6:5, 7:4, 8:3, 9:2, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 hoặc 9:1.

Các tế bào gốc tạo máu nhau thai

Theo các phương án cụ thể, các tế bào tạo máu được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất ở đây là các tế bào tạo máu nhau thai. Theo một phương án, các tế bào tạo máu nhau thai là CD34⁺. Theo phương án cụ thể, các tế bào tạo máu nhau thai chủ yếu là (ví dụ, ít nhất khoảng 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 98%) các tế bào CD34⁺CD38⁻. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu nhau thai chủ yếu là (ví dụ, ít nhất khoảng 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 98%) các tế bào CD34⁺CD38⁺. Các tế bào tạo máu nhau thai có thể thu được từ nhau thai ở động vật có vú sau khi sinh (ví dụ, ở người) bằng các phương tiện đã biết với người có trình độ hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng truyền dịch.

Theo phương án khác, tế bào tạo máu nhau thai là CD45⁻. Theo phương án cụ thể, tế bào tạo máu là CD34⁺CD45⁻. Theo phương án cụ thể khác, các tế bào tạo máu nhau thai là CD34⁺CD45⁺.

Việc sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên

Việc sản xuất các tế bào NK và các quần thể tế bào NK bằng các phương pháp này bao gồm việc mở rộng quần thể của các tế bào tạo máu. Trong quá trình mở rộng tế bào, nhiều tế bào tạo máu bên trong quần thể tế bào tạo máu phân biệt với các tế bào NK. Theo một khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp sản xuất các tế bào NK bao gồm việc nuôi cấy các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, ví dụ, các tế bào gốc hoặc các tế bào đầu dòng CD34⁺, trong môi trường thứ nhất bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất này trong môi trường thứ hai bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và interleukin-15 (IL-15), và Tpo thiếu, để sản xuất quần thể tế bào thứ hai, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ hai trong môi trường thứ ba bao gồm IL-2 và IL-15, và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH, để sản xuất quần thể tế bào thứ ba, trong đó quần thể tế bào thứ ba bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà là CD56⁺, CD3⁻, và trong đó ít nhất 70%, ví dụ 80% các tế bào tiêu diệt tự nhiên là có thể sống theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD16⁻. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94⁺. Theo

các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94+ hoặc CD16+. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94- hoặc CD16-. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94+ và CD16+. Theo các phương án cụ thể, các tế bào tiêu diệt tự nhiên này bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD94- và CD16-.

Sản xuất các quần thể tế bào NK sử dụng phương pháp ba giai đoạn

Theo một phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp ba giai đoạn sản xuất các quần thể tế bào NK. Theo các phương án cụ thể, phương pháp mở rộng và phân biệt của các tế bào tạo máu, như được mô tả ở đây, để sản xuất các quần thể tế bào NK theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây bao gồm việc duy trì quần thể tế bào bao gồm các tế bào tạo máu nằm trong khoảng từ 2×10^4 đến 6×10^6 các tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ nhất từ 1×10^4 đến 1×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ nhất khoảng 3×10^4 tế bào/mL.

Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ nhất nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ hai nêu trên từ 5×10^4 đến 5×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ nhất nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ hai nêu trên khoảng 1×10^5 tế bào/mL.

Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên từ 1×10^5 đến 5×10^6 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên từ 1×10^5 đến 1×10^6 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 5×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể hơn, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 5×10^5 tế bào/mL trong ống quay. Theo các khía

cạnh cụ thể, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 3×10^5 tế bào/mL. Theo các khía cạnh cụ thể hơn, quần thể tế bào thứ hai nêu trên của các tế bào nêu trên ban đầu được ghép vào trong môi trường thứ ba nêu trên khoảng 3×10^5 tế bào/mL trong môi trường nuôi cấy ổn định.

Theo phương án cụ thể, phương pháp ba giai đoạn bao gồm giai đoạn thứ nhất (“giai đoạn 1”) bao gồm việc nuôi cấy các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu, ví dụ các tế bào gốc hoặc các tế bào đầu dòng CD34+, trong môi trường thứ nhất trong khoảng thời gian cụ thể, ví dụ, như được mô tả ở đây, để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo). Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ nhất bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, một hoặc nhiều LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất bao gồm mỗi mỗi môi trường thứ nhất bao gồm việc bổ sung tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi LMWH, Flt-3L, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và GM-CSF. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu LMWH bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu LMWH. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ hai bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF.

Theo các phương án cụ thể, tiếp theo, trong “giai đoạn 2” được nuôi cấy trong môi trường thứ hai trong khoảng thời gian cụ thể, ví dụ, như được mô tả ở đây, để sản xuất quần thể tế bào thứ hai. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và interleukin-15 (IL-15), và thiếu Tpo. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, một hoặc nhiều LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, mỗi LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ hai thiếu LMWH bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ hai thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat

hóa bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ hai thiếu LMWH. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ hai thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, mỗi Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF.

Theo các phương án cụ thể, tiếp theo, trong “giai đoạn 3” được nuôi cấy trong môi trường thứ ba trong khoảng thời gian cụ thể, ví dụ, như được mô tả ở đây, để sản xuất quần thể tế bào thứ ba, ví dụ, các tế bào tiêu diệt tự nhiên. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba bao gồm IL-2 và IL-15 và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba bao gồm, thêm IL-2 và IL-15, một hoặc nhiều SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba bao gồm, thêm IL-2 và IL-15, mỗi SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung.

Theo phương án cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được sử dụng để sản xuất các quần thể tế bào NK. Theo các phương án cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được thực hiện trong sự vắng mặt của việc hỗ trợ tế bào nuôi đệm. Theo các phương án cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được thực hiện trong sự vắng mặt của các steroid được bổ sung ngoại sinh (ví dụ, cortisone, hydrocortisone, hoặc các dẫn xuất của chúng).

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo). Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, bổ sung thêm tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, một hoặc nhiều Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH), phối tử Flt-3 (Flt-3L), yếu tố tế bào gốc (SCF), IL-6, IL-7, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt (G-CSF) hoặc yếu tố kích thích cụm khuẩn bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF). Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc bổ sung tác nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi LMWH, Flt-3L, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm việc bổ sung tác

nhân lấy tế bào gốc và Tpo, mỗi Flt-3L, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và GM-CSF. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu LMWH bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu LMWH. Theo phương án cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các khía cạnh cụ thể, Tpo này có mặt trong môi trường thứ nhất với nồng độ từ 1 ng/mL đến 100 ng/mL, từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL, từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL, hoặc khoảng 25 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, LMWH có mặt với nồng độ từ 1U/mL đến 10U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, LMWH có mặt với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01ng/mL đến 0,50ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất,

LMWH có mặt với nồng độ khoảng 4.5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ nhất, Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 25ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ nhất nêu trên còn bao gồm một hoặc nhiều thuốc khác sinh sau chẳng hạn như gentamycin; các chất chống oxy hóa chẳng hạn như transferrin, insulin, và/hoặc beta-mercaptoetanol; natri selenit; axit ascorbic, etanolamin; và glutathione. Theo các phương án cụ thể, môi trường cung cấp bazơ cho môi trường thứ nhất là môi trường nuôi cấy tế bào/mô đã biết bởi những người có trình độ hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, và môi trường nuôi cấy tế bào/mô có bán thị trường chẳng hạn như SCGM™, STEMMACTM, GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTIMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640; hoặc là môi trường bao gồm các thành phần thường bao gồm trong môi trường nuôi cấy tế bào/mô, chẳng hạn như các thành phần được có trong GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTIMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ nhất không phải là GBGM®.

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất này được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và interleukin (IL-15) và thiếu Tpo. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong phương pháp ba giai

đoạn bao gồm, thêm tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, một hoặc nhiều LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong môi trường ba giai đoạn bao gồm, thêm tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, mỗi LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, thêm các tác nhân lấy tế bào gốc và IL-15, mỗi Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF và GM-CSF. Theo khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai thiếu LMWH bổ sung. Theo khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa bổ sung. Theo khía cạnh cụ thể, môi trường thứ hai thiếu LMWH. Theo khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất thiếu các glycosaminoglycan được khử sulphat hóa. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-15 có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL, từ 10 ng/mL đến 30 ng/mL, hoặc khoảng 20 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai nêu trên, LMWH có mặt với nồng độ từ 1U/mL đến 10U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,50 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai nêu trên, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,50 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL

đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ từ 4U/mL đến 5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, LMWH có mặt trong môi trường thứ hai với nồng độ khoảng 4.5U/mL; Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ hai, Flt-3L có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; SCF có mặt với nồng độ khoảng 27 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 25 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai nêu trên còn bao gồm một hoặc nhiều thuốc khác sinh sau chẳng hạn như gentamycin; các chất chống oxy hóa chẳng hạn như transferrin, insulin, và/hoặc beta-mercaptoetanol; natri selenit; axit ascorbic, etanolamin; và glutathione. Theo các phương án cụ thể, môi trường cung cấp bazơ cho môi trường thứ hai là môi trường nuôi cấy tế bào/mô đã biết bởi những người có trình độ hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, và môi trường nuôi cấy tế bào/mô có bán thị trường chẳng hạn như SCGM™, STEMMACTM, GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-

1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640; hoặc là môi trường bao gồm các thành phần thường bao gồm trong môi trường nuôi cấy tế bào/mô, chẳng hạn như các thành phần được có trong GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ hai nêu trên không phải là GBGM®.

Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm môi trường bao gồm, theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm IL-2 và IL-15 và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn bao gồm, thêm IL2 và IL-15, một hoặc nhiều SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, hoặc GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ ba được sử dụng trong phương pháp ba giai đoạn, thêm IL2 và IL-15, mỗi SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, hoặc GM-CSF. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 10 U/mL đến 10000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 100 U/mL đến 10.000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ từ 300 U/mL đến 3.000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ từ 10 ng/mL đến 30 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, IL-2 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba với nồng độ khoảng 1000 U/mL và IL-15 nêu trên có mặt trong môi trường thứ ba nêu trên với nồng độ khoảng 20 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ ba nêu trên, SCF có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,1 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 1 ng/mL đến 50 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,01 ng/mL đến 0,50 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,1 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ ba nêu trên,

SCF có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ từ 0,04 ng/mL đến 0,06 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ từ 20 ng/mL đến 30 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ từ 0,20 ng/mL đến 0,30 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ từ 0,005 ng/mL đến 0,5 ng/mL. Theo các khía cạnh cụ thể, trong môi trường thứ ba nêu trên, SCF có mặt với nồng độ khoảng 22 ng/mL; IL-6 có mặt với nồng độ khoảng 0,05 ng/mL; IL-7 có mặt với nồng độ khoảng 20 ng/mL; G-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,25 ng/mL; và GM-CSF có mặt với nồng độ khoảng 0,01 ng/mL. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba nêu trên còn bao gồm một hoặc nhiều thuốc khác sinh sau chẳng hạn như gentamycin; các chất chống oxy hóa chẳng hạn như transferrin, insulin, và/hoặc beta-mercaptoethanol; natri selenit; axit ascorbic, etanolamin; và glutathione. Theo các phương án cụ thể, môi trường cung cấp bazơ cho môi trường thứ ba là môi trường nuôi cấy tế bào/mô đã biết bởi những người có trình độ hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, và môi trường nuôi cấy tế bào/mô có bán thị trường chẳng hạn như SCGM™, STEMMACS™, GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640; hoặc là môi trường bao gồm các thành phần thường bao gồm trong môi trường nuôi cấy tế bào/mô, chẳng hạn như các thành phần được có trong GBGM®, AIM-V®, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, OPTMIZER, STEMSPAN® H3000, CELLGRO COMPLETE™, DMEM:Ham's F12 ("F12") (ví dụ, tỷ lệ 2:1, hoặc DMEM glucoza cao hoặc glucoza thấp), Advanced DMEM (Gibco), EL08-1D2, Myelocult™ H5100, IMDM, và/hoặc RPMI-1640. Theo các phương án cụ thể, môi trường thứ ba nêu trên không phải là GBGM®.

Nói chung, các thành phần môi trường được trích dẫn cụ thể không đề cập đến để có thể cấu tạo trong các thành phần chưa xác định trong môi trường nêu trên. Ví dụ, Tpo, IL-2 và IL-15 không có trong thành phần chưa xác định của môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba, ví dụ, Tpo, IL-2 và IL-15 nêu trên không có trong huyết thanh. Hơn nữa, LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và/hoặc GM-CSF không

có trong một thành phần chưa xác định của môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba, ví dụ, LMWH, Flt-3, SCF, IL-6, IL-7, G-CSF, và/hoặc GM-CSF không có trong huyết thanh.

Theo các khía cạnh cụ thể, môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa huyết thanh-AB ở người. Theo các khía cạnh cụ thể, bất kỳ môi trường thứ nhất, môi trường thứ hai hoặc môi trường thứ ba nêu trên chứa từ 1% đến 20% huyết thanh-AB ở người, từ 5% đến 15% huyết thanh-AB ở người, hoặc khoảng 2, 5, hoặc 10% huyết thanh-AB ở người.

Theo các phương án cụ thể, trong các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 ngày. Theo các phương án cụ thể, trong các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 ngày. Theo các phương án cụ thể, trong các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 ngày hoặc trong hơn 30 ngày.

Theo phương án cụ thể, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong từ 7 đến 13 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong từ 2 đến 6 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong từ 10 đến 30 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy trong tổng số từ 19 đến 49 ngày.

Theo phương án cụ thể, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, trong các phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong từ 8 đến

12 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong từ 3 đến 5 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong từ 15 đến 25 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy trong tổng số từ 26 đến 42 ngày.

Theo phương án cụ thể, trong phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây, các tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng tạo máu nêu trên được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất nêu trên trong khoảng 10 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ nhất; trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên; quần thể tế bào thứ nhất này được nuôi cấy trong môi trường thứ hai nêu trên trong khoảng 4 ngày để sản xuất quần thể tế bào thứ hai trước khi việc nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên; và quần thể tế bào thứ hai này được nuôi cấy trong môi trường thứ ba nêu trên trong khoảng 21 ngày, tức là, các tế bào được nuôi cấy trong tổng khoảng 35 ngày.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn được bộc lộ ở đây sản xuất ít nhất gấp ít nhất 5000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn nêu trên được sản xuất ít nhất gấp ít nhất 10.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn nêu trên được sản xuất ít nhất gấp ít nhất 50.000 lần các tế bào tiêu diệt tự nhiên so với số các tế bào gốc tạo máu ban đầu được ghép ở trong môi trường thứ nhất nêu trên. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm 7-aminoactinomycin D (7AAD). Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm annexin-V. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách

nhuộm 7-AAD và annexin-V. Theo các khía cạnh cụ thể, tính khả thi của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được xác định bằng cách nhuộm trypan blue.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 20% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 40% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 60% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 70% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà bao gồm ít nhất 80% các tế bào tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3-.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 20% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 35% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 45% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 60% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1. Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp ba giai đoạn, sản xuất các tế bào tiêu diệt tự nhiên mà biểu hiện ít nhất 75% các tế bào K562 chống gây độc tế bào khi các tế bào tiêu diệt tự nhiên và các tế bào K562 nêu trên được đồng nuôi cấy in vitro với tỷ lệ là 10:1.

Theo các khía cạnh cụ thể, sau bước nuôi cấy thứ ba, quần thể tế bào thứ ba nêu

trên, ví dụ, quần thể của các tế bào tiêu diệt tự nhiên được bảo quản cryo.

Theo các khía cạnh cụ thể, được đề xuất ở đây là các quần thể của các tế bào bao gồm các tế bào tiêu diệt tự nhiên, tức là, các tế bào tiêu diệt tự nhiên được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo đó, được bộc lộ ở đây là quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên được phân lập được sản xuất bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 20% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 40% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 60% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 80% các tế bào tiêu diệt tự nhiên CD56+CD3⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 60% các tế bào CD16⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 80% các tế bào CD16⁻. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 20% các tế bào CD94⁺. Theo phương án cụ thể, quần thể tế bào tiêu diệt tự nhiên bao gồm ít nhất 40% các tế bào CD94⁺.

Các yếu tố lấy tế bào gốc

Định nghĩa hóa học

Để tạo thuận lợi cho việc hiểu về phần mô tả các yếu tố lấy tế bào gốc như được đề cập ở đây, một số thuật ngữ được định nghĩa dưới đây.

Thông thường, danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này và quy trình phòng thí nghiệm về sinh học, sinh học tế bào, hóa sinh, hóa học hữu cơ, hóa dược và dược lý như được mô tả trong bản mô tả này cũng đã được biết đến và được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật thường được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” được dùng để chỉ sai số có thể chấp nhận được đối với giá trị cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực

kỹ thuật, mà phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc xác định giá trị. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là nằm trong phạm vi độ lệch chuẩn 1, 2, 3 hoặc 4. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là nằm trong 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% hoặc 0,05% giá trị hoặc khoảng giá trị xác định.

Thuật ngữ “thụ thể aryl hydrocarbon” hoặc “AHR” đề cập đến protein mã hóa bởi gen AHR ở người, hoặc các biến thể của nó (ví dụ, xem các số đăng ký ngân hàng gen P35869.2 và AAH70080.1).

Thuật ngữ “tác nhân đối kháng thụ thể aryl hydrocarbon”, “tác nhân đối kháng AHR”, “chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon”, hoặc “chất ức chế AHR” đề cập đến hợp chất làm giảm điều hòa hoặc làm giảm hoạt tính của thụ thể aryl hydrocarbon.

Thuật ngữ “alkyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó alkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ “alkyl” cũng bao gồm cả alkyl mạch thẳng và mạch nhánh, trừ khi được chỉ ra cụ thể. Theo các phương án nhất định, alkyl là gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch thẳng có từ 1 đến 20 (C_{1-20}), từ 1 đến 15 (C_{1-15}), từ 1 đến 10 (C_{1-10}), hoặc từ 1 đến 6 (C_{1-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các nhóm C_{3-6} alkyl mạch nhánh và C_{1-6} mạch thẳng còn được gọi là “alkyl bậc thấp”. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, propyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), *n*-propyl, isopropyl, butyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, pentyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), và hexyl (bao gồm tất cả các dạng đồng phân). Ví dụ, C_{1-6} alkyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkylen” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó alkylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được

mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, C_{1-6} alkylen đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkyl là gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch thẳng có từ 1 đến 20 (C_{1-20}), từ 1 đến 15 (C_{1-15}), từ 1 đến 10 (C_{1-10}), hoặc từ 1 đến 6 (C_{1-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các nhóm C_{1-6} alkylen mạch thẳng và C_{3-6} alkylen mạch nhánh còn được gọi là “alkylen bậc thấp”. Các ví dụ về nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, propylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), *n*-propylen, isopropylen, butylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), *n*-butylen, isobutylen, *t*-butylen, pentylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân), và hexylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân).

Thuật ngữ “alkenyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, bốn, hoặc năm, theo phương án khác, một liên kết đôi cacbon-cacbon. Alkenyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ “alkenyl” cũng bao gồm các gốc có cấu hình “cis” và “trans”, hoặc ngoài ra, cấu hình “Z” và “E”, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkenyl” bao gồm cả alkenyl mạch thẳng và mạch nhánh, trừ khi được chỉ ra cụ thể. Ví dụ, C_{2-6} alkenyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một không no mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị một không no mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkenyl là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C_{2-20}), từ 2 đến 15 (C_{2-15}), từ 2 đến 10 (C_{2-10}), hoặc từ 2 đến 6 (C_{2-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propen-1-yl, propen-2-yl, allyl, butenyl và 4-metylbutenyl.

Thuật ngữ “alkenylen” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc

mạch nhánh chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, từ một đến năm, theo phương án khác, một liên kết đôi cacbon-cacbon. Alkenylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ “alkenylen” bao gồm các gốc có cấu hình “cis” và “trans” hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc ngoài ra, cấu hình “Z” và “E” hoặc hỗn hợp của chúng, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, C₂₋₆ alkenylen đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai không no mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị hai không no mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkenylen là gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C₂₋₂₀), từ 2 đến 15 (C₂₋₁₅), từ 2 đến 10 (C₂₋₁₀), hoặc từ 2 đến 6 (C₂₋₆) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C₃₋₂₀), từ 3 đến 15 (C₃₋₁₅), từ 3 đến 10 (C₃₋₁₀), hoặc từ 3 đến 6 (C₃₋₆) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenylene, allylene, propenylene, butenylene, và 4-metylbutenylene.

Thuật ngữ “alkynyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, bốn, hoặc năm, theo phương án khác, một liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ “alkynyl” cũng bao gồm cả alkynyl mạch thẳng và mạch nhánh, trừ khi được chỉ ra cụ thể. Theo các phương án nhất định, alkynyl là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C₂₋₂₀), từ 2 đến 15 (C₂₋₁₅), từ 2 đến 10 (C₂₋₁₀), hoặc từ 2 đến 6 (C₂₋₆) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C₃₋₂₀), từ 3 đến 15 (C₃₋₁₅), từ 3 đến 10 (C₃₋₁₀), hoặc từ 3 đến 6 (C₃₋₆) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl (–C≡CH) và propargyl (–CH₂C≡CH). Ví dụ, C₂₋₆ alkynyl đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một không no mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị một không no mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkynylen” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều, theo một phương án, từ một đến năm, theo phương án khác, một liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm

thể Q như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, C_{2-6} alkynylen đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai không no mạch thẳng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc các gốc hydrocarbon hóa trị hai không no mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkynylen là gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng có từ 2 đến 20 (C_{2-20}), từ 2 đến 15 (C_{2-15}), từ 2 đến 10 (C_{2-10}), hoặc từ 2 đến 6 (C_{2-6}) nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch nhánh có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 6 (C_{3-6}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkynylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynylen, propynylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-propynylen và propargylen), butynylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-butylen-1-ylen và 2-butylen-1-ylen), pentynylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-pentylen-1-ylen và 1-metyl-2-butylen-1-ylen), và hexynylen (bao gồm tất cả các dạng đồng phân, ví dụ, 1-hexylen-1-ylen).

Thuật ngữ “xycloalkyl” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị một không có cầu nối hoặc có cầu nối không no không thơm hoặc no mạch vòng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, xycloalkyl là gốc hydrocarbon hóa trị một không có cầu nối hoặc có cầu nối no mạch vòng. Theo các phương án nhất định, xycloalkyl có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 7 (C_{3-7}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, decalinylen, và adamantyl.

Thuật ngữ “xycloalkylen” đề cập đến gốc hydrocarbon hóa trị hai mạch vòng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thể Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, các nhóm xycloalkyl là các nhóm hai vòng dung hợp và/hoặc không có cầu nối, và/hoặc có cầu nối, và/hoặc không thơm nhưng no hoặc không no. Theo các phương án nhất định, xycloalkylen có từ 3 đến 20 (C_{3-20}), từ 3 đến 15 (C_{3-15}), từ 3 đến 10 (C_{3-10}), hoặc từ 3 đến 7 (C_{3-7}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm xycloalkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropylen (ví dụ, 1,1-xyclopropylen và 1,2-xyclopropylen), xyclobutylen (ví dụ, 1,1-xyclobutylen, 1,2-xyclobutylen, hoặc 1,3-xyclobutylen),

xyclopentilen (ví dụ, 1,1-xyclopentilen, 1,2-xyclopentilen, hoặc 1,3-xyclopentilen), xyclohexylen (ví dụ, 1,1-xyclohexylen, 1,2-xyclohexylen, 1,3-xyclohexylen, hoặc 1,4-xyclohexylen), xycloheptylen (ví dụ, 1,1-xycloheptylen, 1,2-xycloheptylen, 1,3-xycloheptylen, hoặc 1,4-xycloheptylen), decalinylen, và adamantylen.

Thuật ngữ “aryl” đề cập đến nhóm carboxylic thơm một vòng và/hoặc nhóm carboxylic thơm hóa trị một nhiều vòng chứa ít nhất một vòng hydrocarbon thơm. Theo các phương án nhất định, aryl có từ 6 đến 20 (C_{6-20}), từ 6 đến 15 (C_{6-15}), từ 6 đến 10 (C_{6-10}) nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, floenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, pyrenyl, biphenyl, và terphenyl. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “aryl” đề cập đến vòng cacbon hai vòng hoặc ba vòng, trong đó một trong số các vòng là thơm và các vòng còn lại có thể là no, một phần không no, hoặc thơm, ví dụ, dihydronaphtyl, indenyl, indanyl, hoặc tetrahydronaphtyl (tetralinyl). Aryl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “arylen” đề cập đến nhóm thơm một vòng hóa trị hai và/hoặc nhóm thơm đa vòng hóa trị hai chứa ít nhất một vòng cacbon thơm. Theo các phương án nhất định, arylen có từ 6 đến 20 (C_{6-20}), từ 6 đến 15 (C_{6-15}), từ 6 đến 10 (C_{6-10}) nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về nhóm arylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenylen, naphtylen, floenylen, azulenylen, anthrylen, phenanthrylen, pyrenylen, biphenylen, và terphenylen. Alrylen cũng đề cập đến vòng cacbon hai vòng hoặc ba vòng, trong đó một trong số các vòng là thơm và các vòng còn lại có thể là no, một phần không no, hoặc thơm, ví dụ, dihydronaphtylen, indenylen, indanylen, hoặc tetrahydronaphtylen (tetralinylen). Arylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “aralkyl” hoặc “arylalkyl” đề cập đến nhóm alkyl hóa trị một được thể bằng một hoặc nhiều nhóm aryl. Theo các phương án nhất định, aralkyl có từ 7 đến 30 (C_{7-30}), từ 7 đến 20 (C_{7-20}), từ 7 đến 16 (C_{7-16}) nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm aralkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 1-phenyletyl, 2-phenyletyl, và 3-phenylpropyl. Aralkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả

trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến nhóm thơm một vòng hóa trị một hoặc nhóm thơm đa vòng hóa trị một chứa ít nhất một vòng thơm, trong đó ít nhất một vòng thơm chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử, mỗi dị nguyên tử được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S, N và P trong vòng. Cụ thể là, các thuật ngữ “aryl” và “heteroaryl” như được sử dụng trong bản mô tả này không bao gồm lẫn nhau, tức là, nhóm “aryl” không chứa nhóm “heteroaryl” và ngược lại. Nhóm heteroaryl được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua vòng thơm. Mỗi vòng của nhóm heteroaryl có thể chứa một hoặc hai nguyên tử O, một hoặc hai nguyên tử S, một đến bốn nguyên tử N, và/hoặc một hoặc hai nguyên tử P, miễn là tổng số dị nguyên tử trong mỗi vòng là 4 hoặc ít hơn và mỗi vòng chứa ít nhất là một nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có từ 5 đến 20, từ 5 đến 15, từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về nhóm heteroaryl một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, tetrazolyl, triazinyl, và triazolyl. Các ví dụ về nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzopyranyl, benzothiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, furopyridyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, indolizinyl, indolyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isobenzothienyl, isoindolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, naphthyridinyl, oxazolopyridinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridopyridyl, pyrolopyridyl, quinoliny, quinoxaliny, quinazolinyl, thiadiazolopyrimidyl, và thienopyridyl. Các ví dụ về nhóm heteroaryl ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, benzindolyl, carbazolyl, dibenzofuranyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenanthridinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, và xanthenyl. Heteroaryl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “heteroarylen” đề cập đến nhóm thơm một vòng hóa trị hai hoặc nhóm thơm đa vòng hóa trị hai chứa ít nhất một vòng thơm, trong đó ít nhất một vòng thơm chứa

một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S và N trong vòng. Cụ thể là, các thuật ngữ “arylen” và “heteroarylen” như được sử dụng trong bản mô tả này không bao gồm lẫn nhau, tức là, nhóm “arylen” không chứa nhóm “heteroarylen” và ngược lại. Nhóm heteroarylen được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua vòng thơm của nó. Mỗi vòng của nhóm heteroarylen có thể chứa một hoặc hai nguyên tử O, một hoặc hai nguyên tử S, và/hoặc một đến bốn nguyên tử N, miễn là tổng số dị nguyên tử trong mỗi vòng là 4 hoặc ít hơn và mỗi vòng chứa ít nhất là một nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, heteroarylen có từ 5 đến 20, từ 5 đến 15, từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về nhóm heteroarylen một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanylen, imidazolylen, isothiazolylen, isoxazolylen, oxadiazolylen, oxadiazolylen, oxazolylen, pyrazinylen, pyrazolylen, pyridazinylen, pyridylen, pyrimidinylen, pyrolylen, thiadiazolylen, thiazolylen, thienylen, tetrazolylen, triazinylen, và triazolylen. Các ví dụ về nhóm heteroarylen hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzofuranylen, benzimidazolylen, benzoisoxazolylen, benzopyranylen, benzothiadiazolylen, benzothiazolylen, benzothienylen, benzotriazolylen, benzoxazolylen, furopyridylen, imidazopyridinylen, imidazothiazolylen, indolizinylen, indolylen, indazolylen, isobenzofuranylen, isobenzothienylen, isoindolylen, isoquinolinylen, isothiazolylen, naphthyridinylen, oxazolopyridinylen, phthalazinylen, pteridinylen, purinylen, pyridopyridylen, pyrolopyridylen, quinolinylen, quinoxalinylen, quinazolinylen, thiadiazolopyrimidylen, và thienopyridylen. Các ví dụ về nhóm heteroarylen ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinylen, benzindolylen, carbazolylen, dibenzofuranylen, perimidinylen, phenanthrolinylen, phenanthridinylen, phenarsazinylen, phenazinylen, phenothiazinylen, phenoxazinylen, và xanthylen. Heteroarylen được thể tủy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “heterocyclic” đề cập đến hệ vòng không thơm một vòng hóa trị một hoặc hệ vòng đa vòng hóa trị một chứa ít nhất một vòng không thơm, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng không thơm là dị nguyên tử, mỗi dị nguyên tử được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S, N và P; và nguyên tử trong vòng còn lại là

nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl hoặc heteroxyclic có từ 3 đến 20, từ 3 đến 15, từ 3 đến 10, từ 3 đến 8, từ 4 đến 7 hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Nhóm heteroxyclyl được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua vòng không thơm của nó. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể là dạng spiro, dung hợp hoặc có cầu nối, và trong đó nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý, nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn tùy ý, và một số vòng có thể là no một phần hoặc hoàn toàn hoặc thơm. Heteroxyclyl có thể được gắn vào cấu trúc chính tại dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ dẫn đến tạo thành hợp chất ổn định. Các ví dụ về nhóm heteroxyclic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azepinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, benzofuranonyl, benzopyranonyl, benzopyranyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, benzothiopyranyl, benzoxazinyl, β -carbolinyl, cromanyl, cromonyl, xinolinyl, coumarinyl, decahydroisoquinolinyl, dihydrobenzisothiazinyl, dihydrobenzisoxazinyl, dihydrofuryl, dihydroisoindolyl, dihydropyranyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrollyl, dioxolanyl, 1,4-dithianyl, furanonyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, indolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isocromanyl, isocoumarinyl, isoindolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, oxazolidinonyl, oxazolidinyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, thiamorpholinyl, thiazolidinyl, tetrahydroquinolinyl, và 1,3,5-trithianyl. Heteroxyclyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “heteroxycylen” đề cập đến hệ vòng không thơm một vòng hóa trị hai hoặc hệ vòng đa vòng hóa trị hai chứa ít nhất một vòng không thơm, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng không thơm là dị nguyên tử được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S và N; và nguyên tử trong vòng còn lại là nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxycylen có từ 3 đến 20, từ 3 đến 15, từ 3 đến 10, từ 3 đến 8, từ 4 đến 7

hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxycylen là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể là dạng dung hợp hoặc có cầu nối, và trong đó nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý, nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn tùy ý, và một số vòng có thể là no một phần hoặc hoàn toàn hoặc thơm. Heteroxycylen có thể được gắn vào cấu trúc chính tại dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ dẫn đến tạo thành hợp chất ổn định. Các ví dụ về nhóm heteroxycylen này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azepinylen, benzodioxanylen, benzodioxolylen, benzofuranonylen, benzopyranonylen, benzopyranylen, benzotetrahydrofuranylen, benzotetrahydrothienylen, benzothiopyranylen, benzoxazinylen, β -carbolylen, cromanylen, cromonylen, xinnolinylen, coumarinylen, decahydroisoquinolinylen, dihydrobenzisothiazinylen, dihydrobenzisoxazinylen, dihydrofurylen, dihydroisoindolylen, dihydropyranylen, dihydropyrazolylen, dihydropyrazinylen, dihydropyridinylen, dihydropyrimidinylen, dihydropyrylen, dioxolanylen, 1,4-dithianylen, furanonylen, imidazolidinylen, imidazolinylen, indolinylen, isobenzotetrahydrofuranylen, isobenzotetrahydrothienylen, isocromanylen, isocoumarinylen, isoindolinylen, isothiazolidinylen, isoxazolidinylen, morpholinylen, octahydroindolylen, octahydroisoindolylen, oxazolidinonylen, oxazolidinylen, oxiranylen, piperazinylen, piperidinylen, 4-piperidonylen, pyrazolidinylen, pyrazolinylen, pyrrolidinylen, pyrrolinylen, quinuclidinylen, tetrahydrofurylen, tetrahydroisoquinolinylen, tetrahydropyranylen, tetrahydrothienylen, thiamorpholinylen, thiazolidinylen, tetrahydroquinolinylen, và 1,3,5-trithianylen. Heteroxycylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “halogen”, “halua” hoặc “halo” đề cập đến flo, crom, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ “haloalkyl” đề cập đến nhóm alkyl được thể bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai hoặc ba, nhóm halo, trong đó alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này. Haloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “alkoxy” đề cập đến –O-alkyl, trong đó alkyl như được định nghĩa trong

bản mô tả này.

Thuật ngữ “haloalkoxy” đề cập đến –O-haloalkyl, trong đó haloalkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “được thể tùy ý” có nghĩa là nhóm hoặc nhóm thể, như nhóm alkyl, alkylen, alkenyl, alkenylen, alkynyl, alkynylen, xycloalkyl, xycloalkylen, aryl, arylen, aralkyl (ví dụ, benzyl), heteroaryl, heteroarylen, heteroxyclyl, và heteroxyclylen, có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể Q, mỗi nhóm được chọn độc lập từ, ví dụ, (a) oxo (=O), xyano (–CN), halo, và nitro (–NO₂); (b) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này còn được tiếp tục thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba, bốn, hoặc năm, nhóm thể Q^a; và (c) –C(O)R^a, –C(O)OR^a, –C(O)NR^bR^c, –C(NR^a)NR^bR^c, –OR^a, –OC(O)R^a, –OC(O)OR^a, –OC(O)NR^bR^c, –OC(=NR^a)NR^bR^c, –OS(O)R^a, –OS(O)₂R^a, –OS(O)NR^bR^c, –OS(O)₂NR^bR^c, –NR^bR^c, –NR^aC(O)R^d, –NR^aC(O)OR^d, –NR^aC(O)NR^bR^c, –NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, –NR^aS(O)R^d, –NR^aS(O)₂R^d, –NR^aS(O)NR^bR^c, –NR^aS(O)₂NR^bR^c, –P(O)R^aR^d, –P(O)(OR^a)R^d, –P(O)(OR^a)(OR^d), –SR^a, –S(O)R^a, –S(O)₂R^a, –S(O)NR^bR^c, và –S(O)₂NR^bR^c, trong đó mỗi R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập là (i) hydro; (ii) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn nhóm thể Q^a; hoặc (iii) R^b và R^c cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl hoặc heteroxyclyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn nhóm thể Q^a. Như được sử dụng trong bản mô tả này, tất cả các nhóm được mô tả trong bản mô tả này mà có thể được thể là “được thể tùy ý”, trừ khi được chỉ ra cụ thể.

Theo một phương án, mỗi nhóm thể Q^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (a) oxo, xyano, halo, và nitro; và (b) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl; và (c) –C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)NR^fR^g, –C(NR^e)NR^fR^g, –OR^e, –OC(O)R^e, –OC(O)OR^e, –OC(O)NR^fR^g, –

OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, và -S(O)₂NR^fR^g; trong đó, mỗi R^e, R^f, R^g, và R^h độc lập là (i) hydro, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl; hoặc (ii) R^f và R^g cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroaryl và heteroxyclyl.

Theo các phương án nhất định, “hoạt tính quang học” và “hoạt tính isome quang” đề cập đến quần thể các phân tử có dư thừa isome quang không nhỏ hơn 50%, không nhỏ hơn 70%, không nhỏ hơn 80%, không nhỏ hơn 90%, không nhỏ hơn 91%, không nhỏ hơn 92%, không nhỏ hơn 93%, không nhỏ hơn 94%, không nhỏ hơn 95%, không nhỏ hơn 96%, không nhỏ hơn 97%, không nhỏ hơn 98%, không nhỏ hơn 99%, không nhỏ hơn 99,5%, không nhỏ hơn 99,8%. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa khoảng 95% hoặc lớn hơn isome quang mong muốn, và khoảng 5% hoặc nhỏ hơn của isome quang ưu tiên ít hơn dựa trên tổng khối lượng của hai isome quang theo yêu cầu.

Khi mô tả hợp chất có hoạt tính quang học, các tiền tố R và S hoặc R và S được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử hoạt tính quang học quanh (các) tâm không đối xứng của nó. Ký hiệu (+) và (-) được sử dụng để chỉ sự quay quang học của hợp chất có hoạt tính quang học, tức là, chiều mà mặt phẳng của ánh sáng phân cực được quay bởi hợp chất hoạt tính quang học. Tiền tố (-) chỉ ra rằng hợp chất có hoạt tính quang học xoay về bên trái, tức là, hợp chất xoay mặt phẳng của ánh sáng phân cực về bên trái hoặc ngược chiều kim đồng hồ. Tiền tố (+) chỉ ra rằng hợp chất có hoạt tính quang học xoay về bên phải, tức là, hợp chất xoay mặt phẳng của ánh sáng phân cực về bên phải hoặc cùng chiều kim đồng hồ. Tuy nhiên, ký hiệu của sự quay quang học, (+) và (-), không liên quan đến cấu hình tuyệt đối của hợp chất R và S.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” liên quan đến hợp chất chứa tỉ lệ không tự nhiên của chất đồng vị tại một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành hợp chất. Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa các tỉ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều

chất đồng vị, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydro (^1H), đơteri (^2H), triti (^3H), cacbon-11 (^{11}C), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), flo-18 (^{18}F), photpho-31 (^{31}P), photpho-32 (^{32}P), photpho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-35 (^{35}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-36 (^{36}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), iot-123 (^{123}I), iot-125 (^{125}I), iot-127 (^{127}I), iot-129 (^{129}I), và iot-131 (^{131}I). Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất là dạng ổn định, tức là, không phóng xạ. Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa tỉ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydro (^1H), đơteri (^2H), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), photpho-31 (^{31}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), và iot-127 (^{127}I). Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất là dạng không ổn định, tức là, phóng xạ. Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” là hợp chất chứa các tỉ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, triti (^3H), cacbon-11 (^{11}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), flo-18 (^{18}F), photpho-32 (^{32}P), photpho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-35 (^{35}S), clo-36 (^{36}Cl), iot-123 (^{123}I), iot-125 (^{125}I), iot-129 (^{129}I), và iot-131 (^{131}I). Cần phải hiểu rằng, trong hợp chất như được đề xuất trong bản mô tả này, hydro bất kỳ có thể là ^2H , ví dụ, cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C , ví dụ, hoặc nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N , ví dụ, hoặc oxy bất kỳ có thể là ^{18}O , ví dụ mà có thể theo sự quyết định của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo các phương án nhất định, “biến thể đồng vị” của hợp chất chứa các tỉ lệ không tự nhiên của đơteri (D).

Thuật ngữ “dung môi” đề cập đến phức hợp hoặc tổ hợp được tạo thành bởi một hoặc nhiều phân tử của chất tan, ví dụ hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, và một hoặc nhiều phân tử của dung môi có mặt theo lượng cân bằng hóa học hoặc không cân bằng hóa học. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước,

metanol, etanol, n-propanol, isopropanol và axit axetic. Theo các phương án nhất định, dung môi là được dụng. Theo một phương án, phức hợp hoặc tổ hợp là dạng tinh thể. Theo một phương án, phức hợp hoặc tổ hợp là dạng phi tinh thể. Khi dung môi là nước, thì dung môi là hydrat. Các ví dụ về hydrat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hemihydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và pentahydrat.

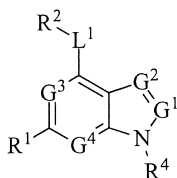
Cụm từ “isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc tiền thuốc của nó” có cùng nghĩa với cụm từ “(i) isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được đề cập trong bản mô tả này; (ii) muối được dụng, solvat, hydrat hoặc tiền thuốc của hợp chất được đề cập trong bản mô tả này; hoặc (iii) muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được đề cập trong bản mô tả này”.

Hợp chất huy động tế bào gốc

Theo một phương án, hợp chất huy động tế bào gốc là chất ức chế thụ thể aryl hydrocarbon, ví dụ, tác nhân đối kháng thụ thể aryl hydrocarbon.

Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất heteroaryl dung hợp-5,6, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong các đơn sáng chế Mỹ số 2010/0183564, 2014/0023626, và 2014/0114070, phần bộc lộ của mỗi tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo.

Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức (I).



(I)

hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó:

G^1 là N và CR^3 ;

mỗi G^2 , G^3 , và G^4 độc lập là CH và N; với điều kiện là ít nhất một trong số G^3 và G^4 là N, và ít nhất một trong số G^1 và G^2 không phải là N;

L^1 là $-NR^{1a}-$, $-NR^{1a}(CH_2)_{1-3}-$, $-NR^{1a}CH(C(O)OCH_3)CH_2-$, $-NR^{1a}(CH_2)_2NR^{1c}-$, $-NR^{1a}(CH_2)_2S-$, $-NR^{1a}CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-NR^{1a}CH_2CH(OH)-$, hoặc $-NR^{1a}CH(CH_3)CH_2-$;

R^1 là (i) hydro; hoặc (ii) phenyl, furanyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, benzoimidazolyl, isoquinolinyl, imidazopyridinyl, hoặc benzothienyl, mỗi một trong số nhóm này được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, trong đó mỗi nhóm thế độc lập là xyano, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, hydroxyl, amino, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, hoặc $-S(O)_2R^{1a}$;

R^2 là (i) $-NR^{1a}C(O)R^{1c}$, $-NR^{1c}C(O)NR^{1a}R^{1b}$, hoặc $-S(O)_2NR^{1a}R^{1b}$; hoặc (ii) phenyl, pyrolopyridin-3-yl, indolyl, thienyl, pyridinyl, 1,2,4-triazolyl, 2-oxoimidazolidinyl, pyrazolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzoimidazolyl, hoặc indazolyl, mỗi một trong số nhóm này được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, trong đó mỗi nhóm thế độc lập là hydroxyl, halo, metyl, metoxy, amino, $-O(CH_2)_{1-3}NR^{1a}R^{1b}$, $-OS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1b}$, hoặc $-S(O)_2NR^{1a}R^{1b}$;

R^3 là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc biphenyl; với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 và R^3 không phải là hydro;

R^4 là C_{1-10} alkyl, prop-1-en-2-yl, xyclohexyl, xyclopropyl, 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl, oxetan-3-yl, benzhydryl, tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl, phenyl, tetrahydrofuran-3-yl, benzyl, (4-pentylphenyl)(phenyl)metyl, hoặc 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)etyl, mỗi một trong số nhóm

này được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, trong đó mỗi nhóm thế độc lập là hydroxyl, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₁₋₄ haloalkyl; và

mỗi R^{1a}, R^{1b}, và R^{1c} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc R^{1a} và R^{1b} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl.

Theo một phương án, trong công thức I, G¹ là CR³, theo một phương án, là CH; mỗi G², G³, và G⁴ là N; và mỗi R¹, R², R³, R⁴, và L¹ như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, trong công thức I, mỗi G¹, G³, và G⁴ là N; G² là CH; và mỗi R¹, R², R⁴, và L¹ như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, trong công thức I, G¹ là CR³, theo phương án khác, là CH; mỗi G² và G³ là N; G⁴ là CH; và mỗi R¹, R², R³, R⁴, và L¹ như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, trong công thức I, G¹ là CR³, theo phương án khác, là CH; mỗi G² và G⁴ là N; G³ là CH; và mỗi R¹, R², R³, R⁴, và L¹ như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, trong công thức I, G¹ là CR³, theo một phương án, là CH; mỗi G² là CH; mỗi G³ và G⁴ là N; và mỗi R¹, R², R³, R⁴, và L¹ như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, trong công thức I,

G¹ là CH;

mỗi G², G³, và G⁴ là N;

R¹ là benzothienyl, được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, mỗi một trong các nhóm này độc lập là xyano, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, hydroxyl, amino, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1b}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, hoặc -S(O)₂R^{1a};

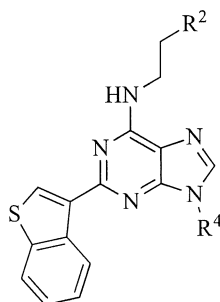
R² là phenyl, được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, mỗi một trong các nhóm này độc lập là hydroxyl, halo, metyl, metoxy, amino, -O(CH₂)₁₋₃NR^{1a}R^{1b}, -OS(O)₂NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1b}, hoặc -S(O)₂NR^{1a}R^{1b};

R^4 là C_{1-10} alkyl, được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, mỗi một trong các nhóm này độc lập là hydroxyl, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

L^1 là $-NR^{1a}(CH_2)_2-$; và

mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này.

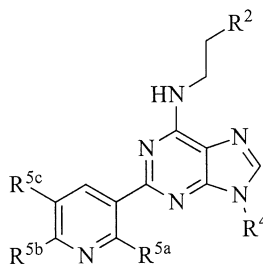
Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức II:



(II)

hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó, mỗi R^2 và R^4 như được xác định trong bản mô tả này.

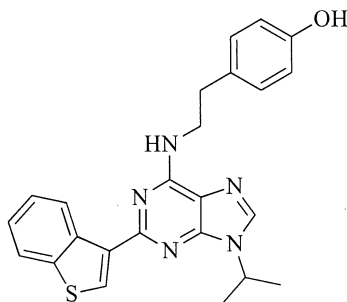
Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức III:



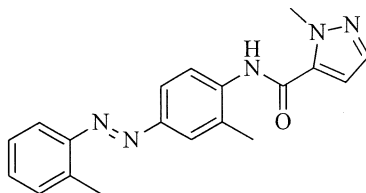
(III)

hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó, mỗi R^2 và R^4 như được xác định trong bản mô tả này; và mỗi R^{5a} , R^{5b} , và R^{5c} độc lập là hydro, xyano, metyl, halo, triflometyl, hoặc $-SO_2CH_3$.

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là 4-(2-(2-(benzo[*b*]thien-3-yl)-9-isopropyl-9*H*-purin-6-ylamino)ethyl)phenol. Theo các phương án nhất định, hợp chất huy động tế bào gốc là StemRegenin-1 (SR-1), có cấu trúc là:

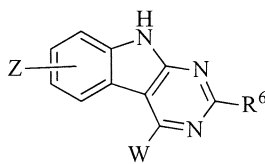


Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là 1-metyl-*N*-(2-metyl-4-(2-(2-metylphenyl)diazenyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit. Theo các phương án nhất định, hợp chất huy động tế bào gốc là CH223191, có cấu trúc là:



Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là pyrimido(4,5-*b*)indol.

Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức IV:



(IV)

hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó:

Z là xyano, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅

aralkyl, benzyl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-L-C_{6-14}$ aryl, $-L$ -heteroaryl, $-L$ -heteroxyclyl, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})R^{1b}$, $-P(O)(OR^{1a})(OR^{1c})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{1a}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{1a})R^{1b}$;

W là hydro, halo, xyano, C_{6-14} aryl, benzyl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-L-C_{6-14}$ aryl, $-L$ -heteroaryl, $-L$ -heteroxyclyl, $-L-OH$, $-L-OR^{1a}$, $-L-NH_2$, $-L-NHR^{1a}$, $-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-L-SR^{1a}$, $-L-S(O)R^{1a}$, $-L-S(O)_2R^{1a}$, $-L-P(O)(OR^{1a})(OR^{1c})$, $-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, $-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, $-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-O-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-O-L-C_{6-14}$ aryl, $-O-L$ -heteroaryl, $-O-L$ -heteroxyclyl, $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-S-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-S-L-C_{6-14}$ aryl, $-S-L$ -heteroaryl, $-S-L$ -heteroxyclyl, $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, $-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, $-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})R^{1b}$, $-NHR^{1a}$, $-N(R^{1a})R^{1b}$, $-NHC(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1c}$, $-NHC(O)OR^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1c}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^{1a}$, $-NHC(O)N(R^{1a})R^{1b}$, $-NR^{1a}C(O)NH_2$, $-NR^{1c}C(O)NHR^{1a}$, $-NR^{1c}C(O)N(R^{1a})R^{1b}$, $-NHS(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1c}S(O)_2R^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^{1a}$, $-OC(O)N(R^{1a})R^{1b}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-P(O)(OR^{1a})(OR^{1c})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{1a}$, $-S(O)_2N(R^{1a})R^{1b}$, hoặc $-S(O)_2OR^{1a}$;

mỗi L độc lập là C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, C_{3-7} xycloalkylen, C_{6-14} arylen, heteroarylen, heteroxyclylen, C_{1-6} alkylen- C_{3-7} xycloalkylen, hoặc C_{1-6} alkylen-heteroxyclylen;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{6-14} aryl, benzyl, heteroaryl, $-C(O)R^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-L-C_{6-14}$ aryl, $-L$ -heteroaryl, hoặc $-L$ -heteroxyclyl;

mỗi n độc lập là số nguyên 1, 2, 3, 4 hoặc 5; và

mỗi R^{1a} , R^{1b} , và R^{1c} độc lập là (i) hydro; (ii) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-15} aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl; hoặc (iii) R^{1a} và R^{1b}

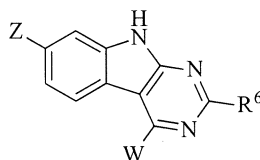
cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl;

trong đó, mỗi alkyl, alkylen, alkenyl, alkenylen, alkynyl, alkynylen, xycloalkyl, xycloalkylen, aryl, benzyl, arylen, heteroaryl, heteroarylene, heteroxyclyl, và heteroxyclylen được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn, nhóm thế Q, trong đó mỗi nhóm thế Q độc lập được chọn từ (a) oxo, xyano, halo, và nitro; (b) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, mỗi một trong số các nhóm này còn được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn, nhóm thế Q^a; và (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, và -S(O)₂NR^bR^c, trong đó, mỗi R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập là (i) hydro; (ii) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, mỗi một trong số các nhóm này còn được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn, nhóm thế Q^a; hoặc (iii) R^b và R^c cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl, mà còn tiếp tục được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, theo một phương án, một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế Q^a;

trong đó, mỗi Q^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (a) oxo, xyano, halo, và nitro; (b) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl; và (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, và -S(O)₂NR^fR^g; trong đó, mỗi R^e, R^f, R^g, và R^h độc lập là (i) hydro; (ii) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₅ aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl; hoặc (iii) R^f và R^g cùng với nguyên tử N mà

chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl.

Theo phương án khác, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức V:



(V)

hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dung, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó, mỗi R^6 , W và Z như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, trong công thức IV hoặc V,

Z là xyano, heteroaryl, hoặc $-C(O)OR^{1a}$;

W là heteroxyclyl, $-L$ -heteroxyclyl, $-O-L$ -heteroxyclyl, $-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-NHR^{1a}$, hoặc $-N(R^{1a})R^{1b}$;

mỗi L độc lập là C_{1-6} alkylen hoặc C_{3-7} xycloalkylen;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkyl, benzyl, $-C(O)R^{1a}$, $-L-C_{6-14}$ aryl, hoặc $-L$ -heteroaryl;

mỗi n độc lập là số nguyên 1; và

mỗi R^{1a} , R^{1b} , và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này;

trong đó, mỗi alkyl, alkylen, xycloalkylen, aryl, benzyl, heteroaryl, và heteroxyclyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, trong công thức IV hoặc V,

Z là xyano, heteroaryl có 5 nguyên tử trong vòng, hoặc $-C(O)O-C_{1-6}$ alkyl;

W là heteroxyclyl, $-L$ -heteroxyclyl, $-O-L$ -heteroxyclyl, $-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, $-NHR^{1a}$, hoặc $-N(R^{1a})R^{1b}$;

mỗi L độc lập là C_{1-6} alkylen hoặc C_{3-7} xycloalkylen;

R^6 là hydro, metyl, benzyl, $-L-C_{6-14}$ aryl, hoặc $-L$ -heteroaryl;

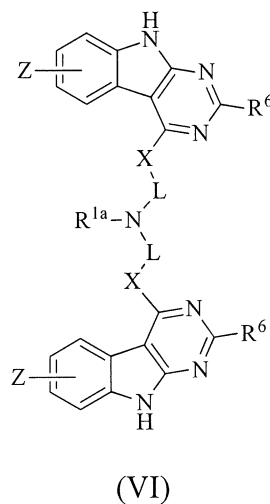
mỗi n độc lập là số nguyên 1; và

mỗi R^{1a} , R^{1b} , và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này;

trong đó, mỗi alkylen, xycloalkylen, aryl, benzyl, heteroaryl, và heteroxyclyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được xác định trong bản mô tả này.

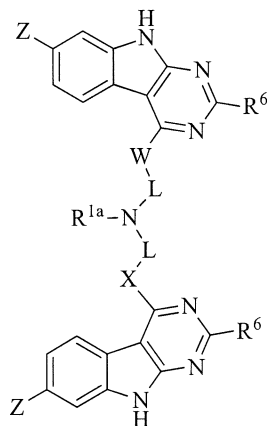
Theo một phương án, trong công thức IV hoặc V, W là $-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-O-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, $-S-L-N(R^{1a})R^{1b}$, $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, hoặc $-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$; và mỗi R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , L , và Z như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức VI:



hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó, X là liên kết, O , S , hoặc Nr^{1c} ; và mỗi R^{1a} , R^{1c} , R^6 , L , và Z như được xác định trong bản mô tả này.

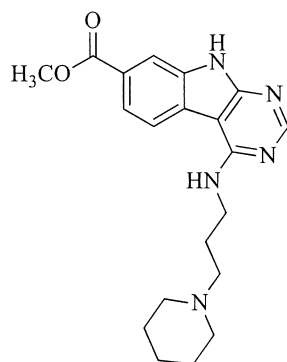
Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức VII:



(VII)

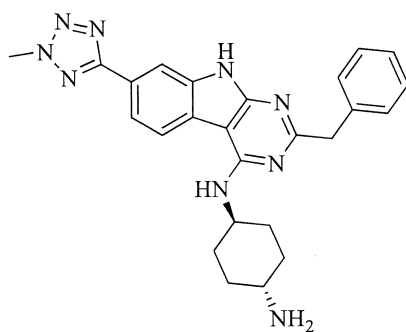
hoặc isome quang, hỗn hợp của các isome quang, hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome, hoặc biến thể đồng vị của nó; hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, hoặc tiền thuốc của nó; trong đó, mỗi R^{1a} , R^6 , L, X, và Z như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức:



(UM729).

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là hợp chất có công thức:



(UM171).

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là resveratrol, tetraetylenpentamin (TEPA), alpha naphthoflavon, 3'-metoxy-4'-nitroflavon, 3,4-dimetoxyflavon, 4',5,7-trihydroxyflavon (apigenin), 6-metyl-1,3,8-triclodibenzofuran, epigallocatechin, hoặc epigallocatechingallat.

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là resveratrol. Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là (Z)-resveratrol. Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là (E)-resveratrol.

Theo phương án khác nữa, hợp chất huy động tế bào gốc là tetraetylenpentamin (TEPA).

Tất cả các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hoặc là có bán thương mại hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các patent hoặc công bố đơn sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Ngoài ra, hợp chất tinh khiết tùy ý có thể được tổng hợp bất đối xứng hoặc phân giải sử dụng các chất phân giải đã biết hoặc các cột không đối xứng cũng như các kỹ thuật hóa học hữu cơ tổng hợp chuẩn khác. Thông tin bổ sung về các hợp chất huy động tế bào gốc, phương pháp điều chế chúng, và cách sử dụng có thể tìm thấy, ví dụ, trong các công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010/0183564, 2014/0023626, và 2014/0114070; và Kim *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2006, 69, 1871-1878; phần bộc lộ của mỗi tài liệu này được kết hợp vào đây để tham khảo.

Các nhóm hoặc biến thể G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^6 , X, L, L^1 , X, W, Z, và n, trong công thức được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, công thức I đến công thức VII, tiếp tục được xác định theo các phương án như được mô tả trong bản mô tả này. Tất cả các tổ hợp của các phương án được đề xuất trong bản mô tả này cho các nhóm và/hoặc các biến thể này đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Theo các phương án nhất định, G^1 là N. Theo các phương án nhất định, G^1 là CR^3 , trong đó R^3 như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, G^1 là CH.

Theo các phương án nhất định, G^2 là N. Theo các phương án nhất định, G^2 là CH.

Theo các phương án nhất định, G^3 là N. Theo các phương án nhất định, G^3 là CH.

Theo các phương án nhất định, G^4 là N. Theo các phương án nhất định, G^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, R^1 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^1 là phenyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là furanyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyrrolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là imidazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyrazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là thienyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là thiazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyridinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyrimidinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyrrolidinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyrazinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là pyridazinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là benzoimidazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là isoquinolinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là imidazopyridinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là benzothienyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, R^2 là $-NR^{1a}C(O)R^{1c}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là $-NR^{1c}C(O)NR^{1a}R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là $-S(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là pyrrolopyridin-3-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định,

R^2 là indolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là thienyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là pyridinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là 1,2,4-triazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là 2-oxoimidazolidinyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là pyrazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzoimidazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^2 là indazolyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án nhất định, R^3 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_{1-4} alkyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^3 là biphenyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, R^4 là C_{1-10} alkyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là prop-1-en-2-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là xyclohexyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là xyclopropyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là oxetan-3-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là benzhydryl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là phenyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là tetrahydrofuran-3-yl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là benzyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản

mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là (4-pentylphenyl)(phenyl)methyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^4 là 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethyl được thể tùy ý như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}(CH_2)_{1-3}-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}\dot{C}H(C(O)OCH_3)CH_2-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^1 là $-NR^{1a}(CH_2)_2NR^{1c}-$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}(CH_2)_2S-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}CH_2CH(CH_3)CH_2-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}CH_2CH(OH)-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L^1 là $-NR^{1a}CH(CH_3)CH_2-$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương nhất định, R^{5a} là hydro. Theo phương nhất định, R^{5a} là xyano. Theo phương nhất định, R^{5a} là methyl. Theo phương nhất định, R^{5a} là halo. Theo phương nhất định, R^{5a} là flo, clo, hoặc brom. Theo phương nhất định, R^{5a} là triflometyl. Theo phương nhất định, R^{5a} là $-SO_2CH_3$.

Theo phương nhất định, R^{5b} là hydro. Theo phương nhất định, R^{5b} là xyano. Theo phương nhất định, R^{5b} là methyl. Theo phương nhất định, R^{5b} là halo. Theo phương nhất định, R^{5b} là flo, clo, hoặc brom. Theo phương nhất định, R^{5b} là triflometyl. Theo phương nhất định, R^{5b} là $-SO_2CH_3$.

Theo phương nhất định, R^{5c} là hydro. Theo phương nhất định, R^{5c} là xyano. Theo phương nhất định, R^{5c} là methyl. Theo phương nhất định, R^{5c} là halo. Theo phương nhất định, R^{5c} là flo, clo, hoặc brom. Theo phương nhất định, R^{5c} là triflometyl. Theo phương nhất định, R^{5c} là $-SO_2CH_3$.

Theo các phương án nhất định, L là C₁₋₆ alkylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là etylen, propylen, hoặc butylen, mỗi hợp chất được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₂₋₆ alkenylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₂₋₆ alkynylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₃₋₇ xycloalkylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là xyclohexylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₆₋₁₄ arylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là heteroarylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là heteroxycylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₁₋₆ alkylene-C₃₋₇ xycloalkylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, L là C₁₋₆ alkylen-heteroxycylen, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án nhất định, R⁶ là hydro. Theo các phương án nhất định, R⁶ là C₁₋₆ alkyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là metyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là C₆₋₁₄ aryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là benzyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là heteroaryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là -C(O)R^{1a}, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R⁶ là -SR^{1a}, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô

tả này. Theo các phương án nhất định, R^6 là $-S(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^6 là $-S(O)_2R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^6 là $-L-C_{6-14}$ aryl, trong đó L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^6 là $-L$ -heteroaryl, trong đó L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, R^6 là hoặc $-L$ -heteroxyclyl, trong đó L như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương nhất định, W là hydro. Theo phương nhất định, W là halo. Theo phương nhất định, W là xyano. Theo các phương án nhất định, W là C_{6-14} aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là benzyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-L-C_{6-14}$ aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L$ -heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L$ -heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-OH$, trong đó L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-OR^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-NH_2$, trong đó L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-NHR^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-SR^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định,

W là $-L-S(O)R^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-S(O)_2R^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-P(O)(OR^{1a})(OR^{1c})$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1c} , và L như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L, và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L, và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heterocyclyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L, và n như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-O-L-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-O-L-C_{6-14}$ aryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-O-L$ -heteroaryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-O-L$ -heterocyclyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W

là $-O-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} và L như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-C_{6-14}$ aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L$ -heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L$ -heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-S-L-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-(N(R^{1c})-L)_n-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-(N(R^{1c})-L)_n-C_{6-14}$ aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-(N(R^{1c})-L)_n$ -heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L, và n như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-(N(R^{1c})-L)_n$ -

heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi R^{1c} , L, và n như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, W là $-C(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-C(O)OR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án nhất định, W là $-C(O)NH_2$. Theo các phương án nhất định, W là $-C(O)NHR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-C(O)N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NHR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NHC(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1a}C(O)R^{1c}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NHC(O)OR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1a}C(O)OR^{1c}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án nhất định, W là $-NHC(O)NH_2$. Theo các phương án nhất định, W là $-NHC(O)NHR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NHC(O)N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1a}C(O)NH_2$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1c}C(O)NHR^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1c}C(O)NHR^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} , R^{1b} , và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NHS(O)_2R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-NR^{1c}S(O)_2R^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-OR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-OC(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-OC(O)OR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả

này. Theo phương nhất định, W là $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})\text{R}^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1a})(\text{OR}^{1c})$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{SR}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1a})\text{R}^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, W là $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương nhất định, Z là xyano. Theo các phương án nhất định, Z là C_{1-6} alkyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là C_{2-6} alkenyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là C_{2-6} alkynyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là C_{3-10} xycloalkyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là C_{6-14} aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là C_{7-15} aralkyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là benzyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là heteroaryl có 5 nguyên tử trong vòng, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản

mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là tetrazolyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là 1,2,4-oxadiazolyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-L-C_{6-14}$ aryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-L$ -heteroaryl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-L$ -heteroxyclyl, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó L như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, Z là $-C(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-C(O)OR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, trong đó alkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế Q như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án nhất định, Z là $-C(O)OCH_3$. Theo các phương án nhất định, Z là $-C(O)NHR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-C(O)N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-P(O)(OR^{1a})(OR^{1c})$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1c} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-SR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-S(O)R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-S(O)_2R^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án nhất định, Z là $-S(O)_2NH_2$. Theo các phương án nhất định, Z là $-S(O)_2NHR^{1a}$, trong đó R^{1a} như được xác định trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, Z là $-S(O)_2N(R^{1a})R^{1b}$, trong đó mỗi R^{1a} và R^{1b} như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án nhất định, X là một liên kết. Theo phương án nhất định, X là O. Theo phương án nhất định, X là S. Theo các phương án nhất định, X là NR^{1c} , trong đó R^{1c} như được

xác định trong bản mô tả này.

Theo phương nhất định, n là 1. Theo phương nhất định, n là 2. Theo phương nhất định, n là 3. Theo phương nhất định, n là 4. Theo phương nhất định, n là 5.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này thể hiện hoạt tính làm tác nhân đối kháng của AHR.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể là tinh khiết về mặt isome quang như là isome quang đơn hoặc diastereome đơn, hoặc hỗn hợp của đồng phân lập thể, như hỗn hợp của isome quang, ví dụ, hỗn hợp triệt quang của hai isome quang; hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều diastereome. Do vậy, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng việc sử dụng hợp chất ở dạng (R) là tương đương, đối với các hợp chất trải qua epime hóa *in vivo*, với việc sử dụng hợp chất ở dạng (S). Các kỹ thuật thông thường để điều chế/phân lập các isome quang riêng biệt bao gồm tổng hợp từ các tiền chất tinh khiết quang học thích hợp, tổng hợp không đối xứng từ các nguyên liệu ban đầu đối xứng, hoặc hòa tan hỗn hợp isome quang, ví dụ, phép sắc ký đối xứng, tái kết tinh, hòa tan, tạo muối diastereome, hoặc dẫn xuất vào trong sản phẩm cộng diastereome đó phân tách.

Phân lập các tế bào NK

Phương pháp phân lập các tế bào tiêu diệt tự nhiên (tế bào NK- natural killer cell) đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để phân lập các tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn, như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các tế bào NK có thể được phân lập hoặc làm giàu bằng việc nhuộm tế bào, theo một phương án, có các kháng thể với CD56 và CD3 và chọn lọc đối với các tế bào CD56⁺CD3⁻. Các tế bào NK, ví dụ, các tế bào được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn, như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được phân lập sử dụng kit thương mại, ví dụ, kit phân lập tế bào NK (Miltenyi Biotec). Các tế bào NK, ví dụ, các tế bào được tạo thành bằng phương pháp ba gia đoạn, như được

mô tả trong bản mô tả này, cũng có thể được phân lập hoặc làm giàu bằng cách loại bỏ các tế bào khác tế bào NK trong quần thể tế bào chứa các tế bào NK, ví dụ, các tế bào NK được sản sinh bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn, như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các tế bào NK, ví dụ, các tế bào được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn, như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được phân lập hoặc làm giàu bằng cách hút hết tế bào hiển thị chỉ thị tế bào không phải NK, ví dụ, các kháng thể với một hoặc nhiều CD3, CD4, CD14, CD19, CD20, CD36, CD66b, CD123, HLA DR và/hoặc CD235a (glycophorin A). Có thể thực hiện quá trình phân lập âm sử dụng kit thương mại, ví dụ, kit phân lập âm tế bào NK (Dynal Biotech). Các tế bào được phân lập bằng các phương pháp này có thể được phân loại bổ sung, ví dụ, để phân tách các tế bào CD16⁺ và CD16⁻ và/hoặc CD94⁺ và CD94⁻.

Có thể thực hiện sự phân tách tế bào bằng, ví dụ, phân tích và đo đặc tế bào theo dòng chảy, phân loại tế bào đã hoạt hóa huỳnh quang (FACS), hoặc, theo một phương án, phân loại tế bào từ trường sử dụng các hạt micro liên hợp với kháng thể đặc hiệu. Các tế bào có thể được phân lập, ví dụ, sử dụng kỹ thuật phân loại tế bào đã hoạt hóa từ tính (MACS), phương pháp phân tách các hạt dựa trên khả năng liên kết với hạt từ tính (ví dụ, đường kính khoảng từ 0,5 đến 100 μm) chứa một hoặc nhiều kháng thể đặc hiệu, ví dụ, kháng thể kháng CD56. Có thể thực hiện hoặc tự động hóa phân loại tế bào từ tính sử dụng, ví dụ, thiết bị tách AUTOMACS™ (Miltenyi). Nhiều cải biến hữu dụng có thể được thực hiện trên vi cầu từ tính, bao gồm bổ sung kháng thể đồng hóa trị đặc hiệu nhận diện phân tử hoặc hapten bề mặt tế bào cụ thể. Sau đó, các hạt này được trộn lẫn với tế bào để tạo liên kết. Sau đó các tế bào được cho qua từ trường để phân tách các tế bào mang chỉ thị bề mặt tế bào đặc hiệu. Theo một phương án, sau đó các tế bào này được phân lập và trộn lại với các hạt từ tính đã liên kết với kháng thể kháng các chỉ thị bề mặt tế bào bổ sung. Các tế bào này lại được cho qua từ trường, phân lập các tế bào được liên kết với cả kháng thể. Sau đó các tế bào này được pha loãng vào các đĩa tách biệt, như đĩa vi thể để phân lập tách dòng.

Dịch nhau thai

Các tế bào NK, ví dụ, các quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo thành từ các tế bào tạo huyết, ví dụ, tế bào gốc tạo huyết hoặc tế bào nguyên bản từ nguồn bất kỳ, ví dụ, mô nhau thai, dịch nhau thai, máu cuống rốn, máu nhau thai, máu ngoại vi, lá lách, gan hoặc tương tự. Theo các phương án nhất định, các tế bào gốc tạo huyết được kết hợp với các tế bào gốc tạo huyết từ dịch nhau thai và từ máu cuống rốn từ cùng một nhau thai sử dụng để tạo ra dịch nhau thai. Dịch nhau thai bao gồm các tế bào dịch nhau thai có thể thu được, ví dụ, bằng các phương pháp được bộc lộ trong các patent Mỹ số 7,045,148 và 7,468,276 và công bố đơn sáng chế Mỹ số 2009/0104164, phần bộc lộ của các tài liệu là được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo.

Chế phẩm thu tế bào

Dịch nhau thai và các tế bào dịch nhau thai, từ tế bào gốc tạo huyết hoặc tế bào nguyên bản có thể được phân lập, hoặc có hiệu quả trong việc triệt giảm khối u hoặc điều trị đối tượng có các tế bào u, ung thư hoặc lây nhiễm virus, ví dụ, kết hợp với các tế bào NK, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba gia đoạn như được đề xuất trong bản mô tả này, có thể được thu bằng dịch ở động vật có vú, ví dụ, nhau thai sau sinh ở người sử dụng chế phẩm thu tế bào nhau thai. Dịch có thể được thu từ nhau thai bằng việc truyền nhau thai với dung dịch chấp nhận về mặt dược lý bất kỳ, ví dụ, dung dịch salin, môi trường nuôi cấy, hoặc chế phẩm thu tế bào phức tạp hơn. Chế phẩm thu tế bào thích hợp để truyền nhau thai và để thu và bảo quản các tế bào dịch nhau thai đã được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2007/0190042, được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo.

Chế phẩm thu tế bào có thể bao gồm dung dịch chấp nhận về mặt dược lý thích hợp để thu và/hoặc nuôi cấy các tế bào gốc, ví dụ, dung dịch salin (ví dụ, salin đậm photphat, dung dịch Krebs, dung dịch Krebs biến đổi, dung dịch Eagle, 0,9% NaCl, v.v.), môi trường

nuôi cấy (ví dụ, DMEM, H.DMEM, v.v.), và tương tự.

Chế phẩm thu tế bào có thể chứa một hoặc nhiều thành phần mà có xu hướng bảo quản các tế bào nhau thai, tức là, ngăn cản các bào nhau thai chết hoặc trì hoãn sự chết của các tế bào nhau thai được phân lập, giảm số lượng các tế bào nhau thai trong quần thể tế bào chết hoặc tương tự, từ lúc thu thập đến lúc nuôi cấy. Các thành phần này có thể là, ví dụ, chất ức chế quá trình chết theo chương trình (ví dụ, chất ức chế caspaza hoặc chất ức chế JNK); chất giãn mạch (ví dụ, magie sulphat, thuốc chống tăng huyết áp, peptit lợi tiểu tâm nhĩ (atrial natriuretic peptide - ANP), adrenocorticotropin, hormon giải phóng corticotropin, natri nitroprussit, hydralazin, adenosin triphosphat, adenosin, indomethacin hoặc magie sulphat, chất ức chế phosphodiesteraza, v.v.); chất ức chế sự hoại tử (ví dụ, 2-(1H-indol-3-yl)-3-pentylamino-maleimit, pyrrolidin dithiocarbamat, hoặc clonazepam); chất ức chế TNF- α ; và/hoặc perflocarbon (ví dụ, perflooxyl bromua, perflodexyl bromua, v.v.).

Chế phẩm thu tế bào có thể chứa một hoặc nhiều enzym phân giải mô, ví dụ, metalloproteaza, serin proteaza, proteaza trung tính, hyaluronidaza, ARNaza hoặc ADNaza hoặc enzyme tương tự. Các enzym này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, collagenaza (ví dụ, collagenaza I, II, III hoặc IV, collagenaza từ *Clostridium histolyticum*, v.v.); dispaza, thermolysin, elastaza, trypsin, LIBERASE, hyaluronidaza và enzym tương tự.

Chế phẩm thu tế bào có thể chứa lượng kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn hoặc kìm hãm vi khuẩn. Theo một số phương án không giới hạn, kháng sinh là macrolit (ví dụ, tobramycin), cephalosporin (ví dụ, cephalixin, cephradine, cefuroxim, cefprozil, cefaclor, cefixim hoặc cefadroxil), clarithromycin, erythromycin, a penicilin (ví dụ, penicilin V) hoặc quinolon (ví dụ, ofloxacin, ciprofloxacin hoặc norfloxacin), tetracyclin, streptomycin, v.v.. Theo phương án cụ thể, kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram (+) và/hoặc Gram (-), ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* và vi khuẩn tương tự.

Chế phẩm thu tế bào cũng có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất sau: adenosin (khoảng từ 1 mM đến 50 mM); D-glucose (khoảng từ 20 mM đến 100 mM); ion magie

(khoảng từ 1 mM đến 50 mM); đại phân tử có khối lượng phân tử lớn hơn 20,000 dalton, theo một phương án, có mặt với lượng đủ để duy trì tính toàn vẹn và khả năng sống của tế bào (ví dụ, chất keo xuất hiện tổng hợp hoặc nhân tạo), polysacarit như dextran hoặc polyetylen glycol với lượng khoảng từ 25 g/l đến 100 g/l, hoặc khoảng từ 40 g/l đến 60 g/l); chất chống oxy hóa (ví dụ, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, glutathion, vitamin C hoặc vitamin E với lượng khoảng từ 25 μ M đến 100 μ M); chất khử (ví dụ, N-acetylcystein với lượng khoảng từ 0,1 mM đến 5 mM); chất ngăn canxi đi vào tế bào (ví dụ, verapamil với lượng khoảng từ 2 μ M đến 25 μ M); nitroglycerin (ví dụ, khoảng từ 0,05 g/L đến 0,2 g/L); chất kháng đông, theo một phương án, có mặt với lượng đủ để ngăn tạo khối máu dư thừa (ví dụ, heparin hoặc hirudin với lượng khoảng từ 1000 đơn vị/l đến 100,000 đơn vị/l); hoặc hợp chất chứa amilorit (ví dụ, amilorit, etyl isopropyl amilorit, hexametylen amilorit, dimetyl amilorit hoặc isobutyl amilorit với lượng khoảng từ 1,0 μ M đến 5 μ M).

Thu và xử lý nhau thai

Nhìn chung, nhau thai người được thu hồi nhanh chóng sau khi sổ nhau thai sau khi sinh. Theo một phương án, nhau thai được thu từ bệnh nhân sau khi đã được đồng ý và hoàn thành nghiên cứu tiểu sử bệnh liên quan đến nhau thai. Theo một phương án, tiểu sử bệnh được tiếp tục nghiên cứu sau khi sinh.

Trước khi thu hồi dịch nhau thai, máu cuống rốn và máu nhau thai được loại bỏ. Theo một số phương án, sau khi sinh, máu cuống rốn ở nhau thai được thu hồi. Nhau thai có thể trải qua quá trình thu hồi máu cuống rốn thông thường. Thông thường, kim tiêm hoặc ống được sử dụng để hút hết máu của nhau thai, với sự hỗ trợ của trọng lực (xem, ví dụ, Anderson, bằng sáng chế Mỹ số 5,372,581; Hessel *et al.*, bằng sáng chế Mỹ số 5,415,665). Kim tiêm hoặc ống thông thường được đặt trong tĩnh mạch rốn và nhau thai có thể được xoa bóp nhẹ nhàng để giúp máu cuống rốn rút hết khỏi nhau thai. Việc thu hồi máu cuống rốn này có thể được thực hiện thương mại, ví dụ, LifeBank Inc., Cedar Knolls, N.J., ViaCord, Cord Blood Registry và CryoCell. Theo một phương án, nhau thai được rút

hết bằng trọng lực mà không phải thao tác bằng tay để giảm thiểu sự phá vỡ mô trong quá trình thu hồi máu cuống rốn.

Thông thường, nhau thai được vận chuyển từ phòng thu nhận hoặc phòng sinh đến địa điểm khác, ví dụ, phòng thí nghiệm, để thu hồi máu cuống rốn và thu dịch nhau thai. Nhau thai được vận chuyển trong thiết bị vận chuyển cách nhiệt, giữ nhiệt, vô trùng (duy trì nhiệt độ của nhau thai nằm trong khoảng từ 20 đến 28°C), ví dụ, bằng cách đặt nhau thai, cùng với dây rốn ở gần gốc được kẹp lại, trong túi nhựa có khóa vuốt miệng vô trùng, và sau đó được đặt vào hộp đựng cách nhiệt. Theo một phương án khác, nhau thai được vận chuyển trong kit thu máu cuống rốn về cơ bản giống với kit được mô tả bằng sáng chế Mỹ số 7,147,626. Theo một phương án, nhau thai được vận chuyển đến phòng thí nghiệm từ bốn giờ đến hai mươi bốn giờ sau khi sinh. Theo các phương án nhất định, dây rốn gần gốc được kẹp lại, ví dụ, nằm trong khoảng từ 4 đến 5 cm (xentimet) của sự chèn nhau vào đĩa nhau thai trước khi thu hồi máu cuống rốn. Theo các phương án khác, dây rốn gần gốc được kẹp lại sau khi thu hồi máu cuống rốn nhưng trước khi tiếp tục các quy trình nhau thai khác.

Nhau thai, trước khi thu dịch, có thể được lưu trữ dưới các điều kiện vô trùng và ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 25°C. Có thể lưu trữ nhau thai trong khoảng thời gian trên 48 tiếng, hoặc trong khoảng thời gian từ 4 đến 24 tiếng trước khi chiết xuất nhau thai để loại bỏ máu cuống rốn dư thừa bất kỳ. Có thể lưu trữ nhau thai trong dung dịch chống đông ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C to 25°C. Các dung dịch chống đông thích hợp được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, dung dịch heparin hoặc natri warfarin có thể được sử dụng. Theo một phương án, dung dịch chống đông chứa dung dịch heparin (ví dụ, 1% khối lượng/khối lượng trong dung dịch 1:1000). Theo một số phương án, nhau thai mất máu được lưu trữ trong khoảng thời gian không quá 36 giờ trước khi thu dịch nhau thai.

Truyền nhau thai

Các phương pháp truyền nhau thai động vật có vú và thu dịch nhau thai đã được bộc lộ, ví dụ, trong các patent Mỹ số 7,045,148 và 7,255,879 của Hariri, vào trong các công bố đơn sáng chế Mỹ số 2009/0104164, 2007/0190042 và 20070275362, được cấp cho patent Mỹ số 8,057,788, phần bộc lộ của các tài liệu này được kết toàn bộ vào đây để tham khảo.

Dịch nhau thai có thể được thu bằng cách dẫn dịch, ví dụ, dung dịch salin, môi trường nuôi cấy hoặc các chế phẩm thu tế bào như được mô tả ở trên, thông qua mạch máu nhau thai. Theo một phương án, nhau thai động vật có vú được truyền bằng các đưa dịch đi qua động mạch rốn hoặc tĩnh mạch rốn, hoặc đi qua cả động mạch rốn hoặc tĩnh mạch rốn. Dòng dịch đi qua nhau thai có thể được thực hiện bằng, sử dụng, ví dụ, dòng trọng lực vào nhau thai. Ví dụ, dịch được cho đi qua nhau thai sử dụng bơm, ví dụ, bơm nhu động. Tĩnh mạch rốn có thể, ví dụ, được thông với một ống thông, ví dụ, TEFLON® hoặc ống thông nhựa, mà được kết nối với thiết bị kết nối vô trùng, như ống vô trùng. Thiết bị kết nối vô trùng được kết nối với bộ truyền.

Trong việc chuẩn bị để truyền, nhau thai được định hướng theo cách mà động mạch rốn và tĩnh mạch rốn được bố trí ở điểm cao nhất của nhau thai. Nhau thai có thể được truyền bằng cách đưa dịch qua hệ mạch nhau thai, hoặc thông qua hệ thống mạch máu nhau thai và mô xung quanh. Theo một phương án, động mạch rốn và tĩnh mạch rốn được kết nối cùng một lúc với pipet mà được kết nối thông qua bộ kết nối dẻo với bình chứa dịch. Dịch được đưa vào tĩnh mạch và động mạch rốn. Dịch rỉ ra và/hoặc đi qua thành mạch máu vào các mô xung quanh của nhau thai, và được thu lại trong mạch mở thích hợp từ bề mặt nhau thai được gắn với tử cung của mẹ trong quá trình mang thai. Dịch có thể còn được đưa vào dây rốn và được cho chảy hoặc thấm qua các lỗ hổng ở thành nhau thai mà tiếp giáp với thành tử cung mẹ. Theo một phương án khác, dịch được đưa qua các tĩnh mạch rốn và được thu lại từ động mạch rốn, hoặc được đưa qua động mạch rốn và được thu lại từ các tĩnh mạch rốn, tức là, được đưa chỉ qua mạch máu nhau thai (mô thai).

Theo một phương án, ví dụ, động mạch rốn và tĩnh mạch rốn được kết nối cùng một lúc, ví dụ, với pipet mà được kết nối thông qua bộ kết nối dẻo với bình chứa dịch. Dịch được đưa vào tĩnh mạch và động mạch rốn. Dịch rỉ ra và/hoặc đi qua thành mạch máu vào

các mô xung quanh của nhau thai, và được thu lại trong mạch mở thích hợp từ bề mặt nhau thai được gắn với tử cung của mẹ trong quá trình mang thai. Dịch có thể còn được đưa vào dây rốn và được cho chảy hoặc thấm qua các lỗ hồng ở thành nhau thai mà tiếp giáp với thành tử cung mẹ. Các tế bào nhau thai được thu theo phương pháp này, có thể được gọi là phương pháp “chảo”, thường là hỗn hợp các tế bào bào thai và tế bào mẹ.

Theo một phương án khác, dịch được đưa qua các tĩnh mạch rốn và được thu lại từ động mạch rốn, hoặc được đưa qua động mạch rốn và được thu lại từ các tĩnh mạch rốn. Các tế bào nhau thai được thu thập theo phương pháp này, có thể được gọi là phương pháp “chu trình khép kín”, hầu hết thường chỉ là tế bào bào thai.

Theo một phương án, phương pháp truyền chu trình khép kín được thực hiện như sau. Nhau thai hậu sản được thu lại trong khoảng 48 giờ sau sinh. Dây rốn được kẹp lại và cắt trên kẹp. Dây rốn có thể được loại bỏ, hoặc có thể được xử lý để thu hồi, ví dụ, các tế bào gốc dây rốn, và/hoặc xử lý màng dây rốn để sản xuất vật liệu sinh học. Màng ối có thể được giữ lại trong quá trình truyền, hoặc có thể được tách khỏi màng đệm, ví dụ, sử dụng ngón tay để bóc tách. Nếu màng ối được tách khỏi màng đệm trước khi truyền, nó có thể, ví dụ, được loại bỏ, hoặc được xử lý, ví dụ, để thu các tế bào gốc bằng phá vỡ enzym, hoặc tạo thành, ví dụ, vật liệu sinh học màng ối, ví dụ, vật liệu sinh học được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số 2004/0048796. Sau khi làm sạch tất cả các cục máu và máu còn sót lại có thể thấy được của nhau thai, ví dụ, sử dụng gạc vô trùng, các mạch dây rốn được để lộ ra, ví dụ, bằng cách cắt một phần màng dây rốn để lộ mặt cắt ngang của dây. Các mạch được xác định và được mở ra, ví dụ, đưa kẹp cá sấu khép lại qua đầu cắt của mỗi mạch. Sau đó thiết bị, ví dụ, ống nhựa được nối với thiết bị truyền hoặc bơm truyền, được chèn vào từng động mạch nhau thai. Bơm có thể là bơm bất kỳ phù hợp với mục đích sử dụng, ví dụ, bơm truyền. Ống nhựa, được nối với bình thu vô trùng, ví dụ, túi máu như túi thu 250 mL, sau đó ống này được chèn vào tĩnh mạch nhau thai. Nói cách khác, ống được nối với bơm được chèn vào tĩnh mạch nhau thai, và ống nối với (các) bình thu được chèn vào một hoặc tất cả các động mạch nhau thai. Sau đó nhau thai được truyền dịch với thể tích, ví dụ, khoảng 750 ml dịch. Sau đó các tế bào trong sản phẩm truyền được thu lại, ví dụ, bằng cách ly tâm.

Theo một phương án, dây rốn ở gần gốc được kẹp lại trong quá trình truyền, và, cụ thể hơn có thể được kẹp lại ở vị trí cách bánh nhau thai từ 4-5 cm (xentimet).

Lần thu dịch lần thứ nhất từ nhau thai động vật có vú trong quá trình rút máu thường có màu các tế bào máu đỏ còn sót lại của máu cuống rốn và/hoặc máu nhau thai. Truyền càng lâu thì các tế bào máu cuống rốn còn sót lại sẽ được rửa sạch khỏi nhau thai, và dịch càng trở nên nhạt màu. Lượng dịch vừa đủ để rút hết máu nhau thai ban đầu thường nằm trong khoảng từ 30 đến 100 mL, nhưng có thể nhiều hoặc ít dịch hơn tùy theo kết quả thử nghiệm.

Theo các phương án nhất định, máu cuống rốn được loại bỏ từ nhau thai trước khi truyền (ví dụ, bằng sự dẫn lưu trọng lực), nhưng nhau thai không bị rút hết (ví dụ, được truyền) dung dịch để loại bỏ máu còn lại. Theo các phương án nhất định, máu cuống rốn được loại bỏ từ nhau thai trước khi truyền (ví dụ, bằng sự dẫn lưu trọng lực), và nhau thai được rút hết (ví dụ, được truyền) dung dịch để loại bỏ máu còn lại.

Thể tích dịch được sử dụng để truyền nhau thai có thể thay đổi tùy theo số lượng tế bào nhau thai thu được, kích thước của nhau thai, số lần thu được thực hiện từ một nhau thai, v.v.. Theo nhiều phương án, thể tích dịch có thể nằm trong khoảng từ 50 mL đến 5000 mL, từ 50 mL đến 4000 mL, từ 50 mL đến 3000 mL, từ 100 mL đến 2000 mL, từ 250 mL đến 2000 mL, từ 500 mL đến 2000 mL hoặc từ 750 mL đến 2000 mL. Thông thường, nhau thai được truyền 700-800 mL dịch sau khi rút máu.

Nhau thai có thể được truyền nhiều lần trong khoảng thời gian vài giờ hoặc vài ngày. Nếu nhau thai được truyền nhiều lần, thì nó có thể được duy trì hoặc được nuôi cấy trong các điều kiện vô trùng trong vật chứa hoặc bình thích hợp khác, và được truyền chế phẩm thu tế bào, hoặc dịch tiêu chuẩn (ví dụ, dung dịch muối thông thường như muối đệm phosphat (phosphate buffered saline - PBS)) có hoặc không có chất chống đông (ví dụ, heparin, warfarin natri, coumarin, bishydroxycoumarin), và/hoặc có hoặc không có chất kháng vi sinh vật (ví dụ, β -mercaptoethanol (0,1 mM); chất kháng sinh như streptomycin (ví dụ, với lượng 40-100 μ g/ml), penicillin (ví dụ, với lượng 40U/ml), amphotericin B (ví dụ, với lượng 0,5 μ g/ml). Theo một phương án, nhau thau được phân lập được duy trì hoặc

được nuôi cấy trong một khoảng thời gian mà không thu lại sản phẩm truyền, do đó, nhau thai được duy trì hoặc nuôi cấy trong thời gian 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 hoặc 24 giờ, hoặc 2 hoặc 3 hoặc nhiều ngày hơn trước khi truyền và thu lại sản phẩm truyền. Nhau thai được truyền có thể được duy trì trong một hoặc nhiều thời gian bổ sung, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc nhiều giờ hơn, và được truyền lần thứ hai với, ví dụ, 700-800 mL dịch. Nhau thai có thể được truyền 1, 2, 3, 4, 5 hoặc nhiều lần, ví dụ, sau mỗi 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 giờ. Theo một phương án, việc truyền nhau thai và thu dịch, ví dụ, chế phẩm thu tế bào nhau thai, được lặp lại cho đến khi lượng tế bào có nhân được thu hồi thấp hơn 100 tế bào/ml. Các sản phẩm truyền tại các thời điểm khác nhau có thể còn được xử lý riêng rẽ để thu hồi các quần thể tế bào phụ thuộc thời gian, ví dụ, các tế bào có nhân tổng số. Các sản phẩm truyền tại các thời điểm khác nhau có thể còn được gộp lại.

Dịch nhau thai và các tế bào dịch nhau thai

Thông thường, dịch nhau thai từ dịch nhau thai đơn chứa từ 100 đến 500 triệu tế bào có nhân, bao gồm các tế bào tạo huyết từ các tế bào NK, ví dụ, các tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được tạo thành bằng phương pháp đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, dịch nhau thai hoặc các tế bào dịch chứa các tế bào $CD34^+$, ví dụ, tế bào tạo huyết hoặc tế bào nguyên bản. Các tế bào này có thể, theo phương án cụ thể hơn, chứa các tế bào gốc $CD34^+CD45^-$ hoặc tế bào nguyên bản, tế bào gốc $CD34^+CD45^+$ hoặc tế bào nguyên bản, hoặc tương tự. Theo các phương án nhất định, dịch hoặc các tế bào dịch được bảo quản lạnh trước khi phân lập các tế bào gốc tạo huyết từ đó. Theo các phương án nhất định khác, dịch nhau thai chứa, hoặc các tế bào dịch chứa, duy nhất tế bào bào thai, hoặc tổ hợp của tế bào bào thai và tế bào người mẹ.

Tế bào NK

Tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba gia đoạn

Theo phương án khác, như được đề xuất trong bản mô tả này là quần thể tế bào NK được phân lập, trong đó các tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba gia đoạn như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, như được đề xuất trong bản mô tả này là quần thể tế bào NK được phân lập được tạo thành bằng phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó quần thể tế bào NK này có tỉ lệ phần trăm của các tế bào CD3⁻CD56⁺ lớn hơn quần thể tế bào nguyên bản được tạo thành bằng phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, quần thể tế bào nguyên bản NK được tạo thành bằng cùng một phương pháp ba gia đoạn ngoại trừ bước nuôi cấy thứ ba được sử dụng để tạo thành quần thể tế bào nguyên bản NK có khoảng thời gian ngắn hơn bước nuôi cấy thứ ba được sử dụng cho quần thể tế bào NK. Theo các phương án cụ thể, quần thể tế bào NK bao gồm khoảng 70% hoặc lớn hơn, theo một số phương án, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, hoặc 99% tế bào CD3⁻CD56⁺. Theo các phương án cụ thể khác, quần thể tế bào NK bao gồm không quá 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, hoặc 99% tế bào CD3⁻CD56⁺. Theo các phương án cụ thể khác, quần thể tế bào NK bao gồm từ 70%-75%, từ 75%-80%, từ 80%-85%, từ 85%-90%, từ 90%-95%, từ 95%-99% tế bào CD3⁻CD56⁺.

Theo các phương án nhất định, các tế bào CD3⁻CD56⁺ trong quần thể tế bào NK chứa các tế bào CD3⁻CD56⁺ bổ sung NKp46⁺. Theo các phương án nhất định, các tế bào CD3⁻CD56⁺ trong quần thể tế bào NK chứa các tế bào CD3⁻CD56⁺ bổ sung CD16⁻. Theo các phương án nhất định, các tế bào CD3⁻CD56⁺ trong quần thể tế bào NK chứa các tế bào CD3⁻CD56⁺ bổ sung CD16⁺. Theo các phương án nhất định, các tế bào CD3⁻CD56⁺ trong quần thể tế bào NK chứa các tế bào CD3⁻CD56⁺ bổ sung CD94⁻. Theo các phương án nhất định, các tế bào CD3⁻CD56⁺ trong quần thể tế bào NK chứa các tế bào CD3⁻CD56⁺ bổ sung CD94⁺.

Theo một phương án, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn như được mô tả trong bản mô tả này chứa tế bào CD117⁺. Theo một phương án, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn như được mô tả trong bản

mô tả này chứa tế bào NKG2D+. Theo một phương án, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn như được mô tả trong bản mô tả này chứa tế bào NKp44+. Theo một phương án, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn như được mô tả trong bản mô tả này chứa tế bào CD244+.

Bảo quản tế bào

Các tế bào, ví dụ, tế bào NK được tạo thành bằng các phương pháp như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc các tế bào dịch nhau thai chứa các tế bào gốc tạo huyết hoặc các tế bào nguyên bản, có thể được bảo quản, hoặc trong các điều kiện ức chế sự chết tế bào bởi, ví dụ, quá trình chết tế bào hoặc hoại tử.

Dịch nhau thai có thể được tạo thành bằng cách dẫn chế phẩm thu tế bào qua ít nhất một phần nhau thai, ví dụ, qua mạch máu nhau thai. Chế phẩm thu tế bào chứa một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng bảo quản tế bào chứa trong dịch. Chính chế phẩm thu tế bào này có thể chứa chất ức chế quá trình chết tế bào, chất ức chế hoại tử và/hoặc perflorocarbon mang oxy, như được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 20070190042, phần bộc lộ của đơn này được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo.

Theo một phương án, dịch hoặc quần thể của tế bào nhau thai được thu từ động vật có vú, ví dụ, con người, nhau thai sau khi sinh bằng cách mang dịch hoặc quần thể của các tế bào vào gần với chế phẩm thu tế bào chứa chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon mang oxy, trong đó chất ức chế quá trình chết tế bào có mặt với lượng và trong khoảng thời gian đủ để làm giảm hoặc ngăn quá trình chết tế bào trong quần thể của tế bào nhau thai, ví dụ, các tế bào nhau thai bám dính, ví dụ, quần thể của các tế bào gốc nhau thai hoặc các tế bào đa năng nhau thai, so với quần thể của tế bào không tiếp xúc hoặc mang vào trong gần chất ức chế quá trình chết tế bào. Ví dụ, nhau thai có thể được truyền bằng chế phẩm thu tế bào, và các tế bào nhau thai, ví dụ, các tế bào nhau thai có nhân tổng số, được phân lập từ đó. Theo phương án cụ thể, chất ức chế quá trình chết tế bào là chất

ức chế caspaza. Theo phương án cụ thể khác chất ức chế quá trình chết tế bào là chất ức chế JNK. Theo phương án cụ thể hơn, chất ức chế JNK không điều biến sự biệt hóa hoặc sự tăng sinh của các tế bào nhau thai bám dính, ví dụ, các tế bào gốc nhau thai bám dính hoặc tế bào đa năng nhau thai bám dính. Theo phương án khác, chế phẩm thu tế bào gốc chứa chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon mang oxy trong các pha riêng biệt. Theo phương án khác, chế phẩm thu tế bào gốc chứa chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon mang oxy trong các pha riêng biệt. Theo phương án khác, chế phẩm thu tế bào gốc còn chứa chất nhũ hóa, ví dụ, lecithin. Theo phương án khác, chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 25°C tại thời điểm mang các tế bào nhau thai vào gần chế phẩm thu tế bào. Theo phương án cụ thể hơn khác, chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến khoảng 10°C, hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C tại thời điểm mang các tế bào nhau thai vào gần chế phẩm thu tế bào. Theo phương án cụ thể hơn khác, bước mang vào gần được thực hiện trong khi chuyển quần thể tế bào đã nêu. Theo phương án cụ thể hơn khác, bước mang vào gần được thực hiện trong khi đóng băng và rã băng quần thể tế bào đã nêu.

Theo phương án khác, dịch nhau thai và/hoặc tế bào nhau thai có thể được thu và bảo quản bằng cách mang dịch và/hoặc tế bào nhau thai này vào gần với chất ức chế quá trình chết tế bào và hợp chất bảo quản cơ quan, trong đó chất ức chế quá trình chết tế bào có mặt với lượng và trong khoảng thời gian đủ để làm giảm hoặc ngăn ngừa quá trình chết tế bào tế bào, so với dịch hoặc tế bào nhau thai không tiếp xúc hoặc mang vào gần với chất ức chế quá trình chết tế bào. Theo phương án cụ thể, hợp chất bảo quản cơ quan là dung dịch UW (được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 4,798,824; còn được gọi là VIASPAN™; xem thêm Southard *et al.*, *Transplantation* 49(2):251-257 (1990) hoặc dung dịch được mô tả trong Stern *et al.*, bằng sáng chế Mỹ số 5,552,267, phần bộc lộ của các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo. Theo phương án khác, hợp chất bảo quản cơ quan là tinh bột hydroxyetyl, axit lactobionic, raffinosa hoặc tổ hợp của các chất này. Theo phương án khác, chế phẩm thu tế bào nhau thai còn chứa perflorocarbon mang oxy, ở hai pha hoặc dưới dạng nhũ tương.

Theo phương án về phương pháp này, các tế bào nhau thai được mang vào gần chế phẩm thu tế bào chứa chất ức chế quá trình chết tế bào và perflorocarbon mang oxy, hợp chất bảo quản cơ quan hoặc tổ hợp của các chất này, trong quá trình truyền. Theo phương án khác, tế bào nhau thai được mang vào gần với chế phẩm thu tế bào sau khi thu bằng quá trình truyền.

Thông thường, trong quá trình thu, làm giàu và phân lập tế bào nhau thai, tốt hơn là, cần loại bỏ hoặc giảm thiểu các tác động không tốt lên tế bào do tác động cơ học hay do thiếu oxy. Do đó, theo phương án khác về phương pháp này, dịch nhau thai hoặc quần thể tế bào nhau thai được đặt trong điều kiện thiếu oxy khi thu, làm giàu hoặc phân lập trong khoảng thời gian ít hơn sáu giờ trong quá trình bảo quản đã nêu, trong đó điều kiện thiếu oxy là nồng độ oxy thấp hơn nồng độ oxy máu thông thường. Theo phương án cụ thể hơn, dịch hoặc quần thể của tế bào nhau thai được đặt trong điều kiện thiếu oxy trong khoảng thời gian ít hơn hai giờ trong quá trình bảo quản đã nêu. Theo phương án cụ thể hơn khác, quần thể tế bào nhau thai này được đặt trong điều kiện thiếu oxy trong khoảng thời gian ít hơn một giờ, hoặc ít hơn ba mươi phút, hoặc không được đặt trong điều kiện thiếu oxy, trong quá trình thu, làm giàu hoặc phân lập. Theo phương án cụ thể khác, quần thể tế bào nhau thai này không được đặt trong điều kiện có ứng suất trượt trong quá trình thu, làm giàu hoặc phân lập.

Các tế bào, ví dụ, tế bào dịch nhau thai, tế bào tạo huyết, ví dụ, tế bào gốc tạo huyết CD34⁺; tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong bản mô tả này; tế bào nhau thai bám dính được phân lập được đề xuất trong bản mô tả này có thể được bảo quản lạnh, ví dụ, trong môi trường bảo quản lạnh trong các hộp đựng nhỏ, ví dụ, ống hoặc lọ có vách ngăn. Theo các phương án nhất định, tế bào được đề xuất trong bản mô tả này được bảo quản lạnh ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1×10^4 – 5×10^8 tế bào/mL. Theo các phương án cụ thể, tế bào được đề xuất trong bản mô tả này được bảo quản lạnh ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1×10^6 – $1,5 \times 10^7$ tế bào/mL. Theo các phương án cụ thể hơn, tế bào được đề xuất trong bản mô tả này được bảo quản lạnh ở nồng độ khoảng 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , $1,5 \times 10^7$ tế bào/mL.

Môi trường bảo quản lạnh thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, môi trường nuôi cấy salin thông thường bao gồm, ví dụ, môi trường sinh trưởng, hoặc môi trường đông lạnh tế bào, ví dụ môi trường đông lạnh tế bào thương mại, ví dụ, C2695, C2639 hoặc C6039 (Sigma); CryoStor® CS2, CryoStor® CS5 or CryoStor®CS10 (BioLife Solutions). Theo một phương án, môi trường bảo quản lạnh chứa DMSO (dimethylsulfoxit) ở nồng độ, ví dụ, khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10% (thể tích/thể tích). Môi trường bảo quản lạnh có thể chứa các chất bổ sung, ví dụ, methylxenlulozơ, dextran, albumin (ví dụ, albumin huyết thanh người), trehalozơ, và/hoặc glyxerol. Theo các phương án nhất định, môi trường bảo quản lạnh chứa khoảng từ 1%-10% DMSO, khoảng từ 25%-75% dextran và/hoặc khoảng từ 20-60% albumin huyết thanh người (HSA). Theo các phương án nhất định, môi trường bảo quản lạnh chứa khoảng từ 1%-10% DMSO, khoảng từ 25%-75% trehalozơ và/hoặc khoảng từ 20-60% HSA người. Theo phương án cụ thể, môi trường bảo quản lạnh chứa 5% DMSO, 55% dextran và 40% HSA. Theo phương án cụ thể hơn, môi trường bảo quản lạnh chứa 5% DMSO, 55% dextran (10% khối lượng/thể tích salin thông thường) và 40% HSA. Theo phương án cụ thể khác, môi trường bảo quản lạnh chứa 5% DMSO, 55% trehalozơ và 40% HSA. Theo phương án cụ thể hơn, môi trường bảo quản lạnh chứa 5% DMSO, 55% trehalozơ (10% khối lượng/thể tích salin thông thường) và 40% HSA. Theo phương án cụ thể khác, môi trường bảo quản lạnh chứa CryoStor® CS5. Theo phương án cụ thể khác, môi trường bảo quản lạnh chứa CryoStor®CS10.

Tế bào được đề xuất trong bản mô tả này có thể được bảo quản lạnh bằng các phương pháp khác nhau bất kỳ, và ở giai đoạn nuôi cấy, phát triển hoặc biệt hóa tế bào bất kỳ. Ví dụ, tế bào được đề xuất trong bản mô tả này có thể được bảo quản ngay sau khi phân lập từ mô hoặc cơ quan gốc, ví dụ, dịch nhau thai hoặc máu cuống rốn, hoặc trong khi, hoặc sau bước thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba của phương pháp được mô tả ở trên. Theo các phương án nhất định, tế bào tạo huyết, ví dụ, tế bào gốc tạo huyết hoặc tế bào nguyên bản được bảo quản lạnh trong khoảng 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45 phút hoặc trong khoảng 1, 2, 4, 6, 10, 12, 18, 20 hoặc 24 giờ sau khi phân lập từ mô hoặc cơ quan gốc. Theo các phương

án nhất định, tế bào này được bảo quản lạnh trong vòng 1, 2 hoặc 3 ngày sau khi phân lập từ mô hoặc cơ quan gốc. Theo các phương án nhất định, tế bào này được bảo quản lạnh sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất như được mô tả ở trên, trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 ngày. Theo một số phương án, tế bào này được bảo quản lạnh sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất như được mô tả ở trên, trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 ngày, và trong môi trường thứ hai trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 ngày như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, khi tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, tế bào này được bảo quản lạnh sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất như được mô tả ở trên, trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 ngày; và/hoặc sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ hai trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 ngày; và/hoặc sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ ba trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 ngày. Theo các phương án cụ thể, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này, và tế bào này được bảo quản lạnh sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ nhất trong 10 ngày; sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ hai trong 4 ngày; và sau khi được nuôi cấy trong môi trường thứ ba trong 21 ngày.

Theo một khía cạnh, như được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp bảo quản lạnh quần thể tế bào NK, ví dụ, tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba gia đoạn như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm các bước: nuôi cấy tế bào gốc tạo huyết hoặc tế bào nguyên bản, ví dụ, tế bào gốc CD34⁺ hoặc tế bào nguyên bản, trong môi trường thứ nhất chứa chất huy động tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) tạo thành quần thể tế bào thứ nhất, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất trong môi trường nuôi cấy thứ hai chứa chất huy động tế bào gốc và

interleukin-15 (IL-15), và thiếu Tpo, tạo thành quần thể tế bào thứ hai, và sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ hai trong môi trường nuôi cấy thứ ba chứa IL-2 và IL-15, và thiếu chất huy động tế bào gốc và LMWH, tạo thành quần thể tế bào thứ ba, trong đó quần thể tế bào thứ ba chứa tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD56+, CD3-, CD16- or CD16+, và CD94+ hoặc CD94-, và trong đó ít nhất 70%, hoặc ít nhất 80% tế bào tiêu diệt tự nhiên có thể tồn tại, và tiếp theo, bảo quản lạnh tế bào NK trong môi trường bảo quản lạnh. Theo các phương án cụ thể, bước bảo quản lạnh này còn bao gồm (1) chuẩn bị dung dịch tế bào huyền phù; (2) bổ sung môi trường bảo quản lạnh vào dung dịch tế bào huyền phù từ bước (1) thu được dung dịch tế bào huyền phù bảo quản lạnh; (3) làm lạnh dung dịch tế bào huyền phù bảo quản lạnh (3) thu được mẫu bảo quản lạnh; và (4) lưu trữ mẫu bảo quản lạnh dưới -80 °C. Theo các phương án nhất định, phương pháp không bao gồm các bước trung gian.

Tế bào được đề xuất trong bản mô tả này có thể được làm lạnh trong tủ lạnh kiểm soát tốc độ, ví dụ, 0,1, 0,3, 0,5, 1 hoặc 2°C/phút trong quá trình bảo quản lạnh. Theo một phương án, nhiệt độ bảo quản lạnh nằm trong khoảng từ -80°C đến -180°C, hoặc từ -125°C đến -140°C. Các tế bào được bảo quản lạnh có thể được chuyển vào nitơ lỏng trước khi rã đông để sử dụng. Theo một số phương án, ví dụ, khi ống chứa đạt nhiệt độ khoảng -90°C chúng có thể được chuyển đến vùng lưu trữ nitơ lỏng. Tế bào bảo quản lạnh có thể được rã đông ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C, cụ thể hơn là có thể được rã đông đến nhiệt độ khoảng 37°C. Theo các phương án nhất định, tế bào bảo quản lạnh có thể được rã đông sau khi được bảo quản lạnh trong khoảng 1, 2, 4, 6, 10, 12, 18, 20 hoặc 24, hoặc trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 ngày. Theo các phương án nhất định, tế bào bảo quản lạnh có thể được rã đông sau khi được bảo quản lạnh trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 tháng. Theo các phương án nhất định, tế bào bảo quản lạnh có thể được rã đông sau khi được bảo quản lạnh trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 năm.

Môi trường rã đông thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, salin thông thường, môi trường nuôi cấy plasmalyt, ví dụ, môi trường sinh trưởng, ví dụ, môi trường

RPMI. Theo các phương án nhất định, môi trường đã đông chứa một hoặc nhiều thành phần bổ sung vào môi trường (ví dụ, chất dinh dưỡng, xytokin và các nhân tố). Thành phần bổ sung thích hợp để đã đông tế bào được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, huyết thanh như huyết thanh người AB, huyết thanh bào thai bò (FBS) hoặc huyết thanh bào thai bê (FCS), vitamin, albumin huyết thanh người (HSA), albumin huyết thanh bò (BSA), axit amin (ví dụ, L-glutamin), axit béo (ví dụ, axit oleic, axit linoleic hoặc axit palmitic), insulin (ví dụ, insulin người tái tổ hợp), transferin (transferin người no chứa sắt), β -mercaptoetanol, nhân tố tế bào gốc (SCF), phối tử Fms-tương tự-tyrosin kinaza 3 (Flt3-L), xytokin như interleukin-2 (IL-2), interleukin-7 (IL-7), interleukin-15 (IL-15), thrombopoietin (Tpo) hoặc heparin. Theo phương án cụ thể, môi trường đã đông hiệu quả theo phương án được đề xuất trong bản mô tả này chứa RPMI. Theo phương án cụ thể khác, môi trường đã đông chứa plasmalyt. Theo phương án cụ thể khác, môi trường đã đông chứa khoảng từ 0,5 đến 20% FBS. Theo phương án cụ thể khác, môi trường đã đông chứa khoảng 1, 2, 5, 10, 15 hoặc 20% FBS. Theo phương án cụ thể khác, môi trường đã đông chứa khoảng từ 0,5% đến 20% HSA. Theo phương án cụ thể khác, môi trường đã đông chứa khoảng 1, 2, 5, 10, 15, hoặc 20% HSA. Theo phương án cụ thể hơn khác, môi trường đã đông chứa RPMI và khoảng 10% FBS. Theo phương án cụ thể hơn khác, môi trường đã đông chứa plasmalyt và khoảng 5% HSA.

Phương pháp bảo quản lạnh được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tối ưu hóa cho phép thời gian lưu giữ lâu hơn, hoặc trong các điều kiện ức chế sự chết tế bào bởi, ví dụ, quá trình chết hoặc hoại tử tế bào. Theo một phương án, tế bào sau khi đã đông chứa hơn 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 98% tế bào còn sống, như được xác định bằng, ví dụ, thiết bị đếm tế bào tự động hoặc phương pháp xanh trypan. Theo phương án khác, tế bào sau khi đã đông chứa từ 0,5, 1, 5, 10, 15, 20 hoặc 25% tế bào chết. Theo phương án khác, tế bào sau khi đã đông chứa từ 0,5, 1, 5, 10, 15, 20 hoặc 25% tế bào chết sớm. Theo phương án khác, khoảng 0,5, 1, 5, 10, 15 hoặc 20% tế bào sau khi đã đông trải qua quá trình chết tế bào sau 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 hoặc 28 ngày sau khi đã đông, ví dụ, như được xác định

bằng thử nghiệm chết tế bào (ví dụ, kit thử nghiệm quá trình chết tế bào TO-PRO3 hoặc AnnV/PI). Theo các phương án nhất định, các tế bào sau khi rã đông được bảo quản lạnh trở lại sau khi được nuôi cấy, phát triển hoặc biệt hóa sử dụng phương pháp như được đề xuất trong bản mô tả này.

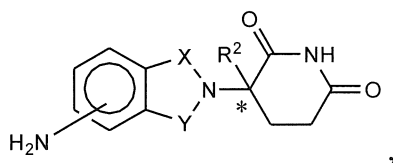
Chế phẩm chứa tế bào NK

Tế bào NK được tạo thành sử dụng phương pháp ba giai đoạn

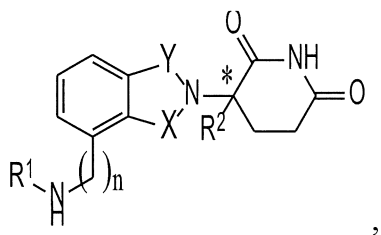
Theo một số phương án, được đề xuất trong tài liệu này là chế phẩm, ví dụ, chế phẩm được dùng, chứa quần thể tế bào NK được phân lập tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này. Trong phương án cụ thể, quần thể tế bào NK phân lập đã đề cập được tạo thành từ tế bào tạo máu, ví dụ, tế bào gốc tạo máu hoặc tế bào đầu dòng được phân lập từ dịch nhau thai, máu cuống rốn, và/hoặc máu ngoại vi. Theo phương án cụ thể khác, quần thể tế bào NK phân lập đã đề cập bao gồm ít nhất 50% tế bào trong chế phẩm. Theo phương án cụ thể khác, quần thể tế bào NK phân lập đã đề cập, ví dụ như, tế bào CD3⁺CD56⁺, bao gồm ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, 98% hay 99% tế bào trong chế phẩm. Theo phương án nhất định, không nhiều hơn 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% hoặc 40% tế bào trong quần thể tế bào NK phân lập đã đề cập là tế bào CD3⁺CD56⁺. Theo phương án nhất định, tế bào CD3⁺CD56⁺ là CD16⁺.

Theo phương án cụ thể khác, tế bào NK phân lập đã đề cập trong chế phẩm đã đề cập là từ một đối tượng duy nhất. Theo phương án cụ thể hơn, tế bào NK phân lập đã đề cập bao gồm tế bào NK từ ít nhất hai đối tượng khác nhau. Theo phương án cụ thể khác, tế bào NK phân lập đã đề cập trong chế phẩm đã đề cập là từ đối tượng khác so với các đối tượng mà điều trị với tế bào NK có dự định dùng. Theo phương án cụ thể khác, tế bào NK đã đề cập đã được tiếp xúc hoặc đưa vào gần với hợp chất điều hòa miễn dịch hoặc thuốc an thần ở một lượng và trong thời gian đủ để tế bào NK đã đề cập để biểu hiện theo cách có thể nhận biết thêm granzym B hoặc perforin hơn lượng tương đương tế bào tiêu diệt tự nhiên, tức là tế bào NK không tiếp xúc hoặc đưa vào gần với hợp chất điều hòa miễn dịch hoặc thuốc an thần đã đề cập. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm đã đề cập bao gồm thêm hợp chất điều hòa miễn dịch hoặc thuốc an thần. Theo các phương án nhất định, hợp

chất điều hòa miễn dịch là hợp chất được mô tả dưới đây. Xem, ví dụ, công bố đơn sáng chế Mỹ số 7,498,171, nội dung bộc lộ của công bố này được đưa vào đây với mục đích tham khảo. Theo các phương án nhất định, hợp chất điều hòa miễn dịch là isoindolin thể amin. Theo một phương án, hợp chất điều hòa miễn dịch là 3- (4-amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl) piperidin-2,6-dion; 3- (4'aminoisolindoline-1'-on) -1-piperidin-2,6-dion; 4- (amin) -2 (2,6-dioxo (3-piperidyl)) - isoindolin-1,3-dion; hoặc 4-Amino-2- (2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindol-1,3-dion. Theo các phương án nhất định, hợp chất điều hòa miễn dịch là pomalidomit, hoặc lenalidomit. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất điều hòa miễn dịch là hợp chất có cấu tạo hóa học



trong đó một trong X và Y là C=O, X và Y còn lại là C=O hoặc CH₂, và R² là hydro hoặc alkyl thấp hơn, hoặc muối, hydrat, dung môi, clathrat, enantiom, diastereom, chất triết quang được dùng, hoặc hỗn hợp stereoisome của chúng. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất điều hòa miễn dịch là hợp chất có cấu tạo hóa học



trong đó một trong X và Y là C=O và còn lại là CH₂ hoặc C=O;

R¹ là H, (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)xycloalkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, benzyl, aryl, (C₀-C₄)alkyl-(C₁-C₆)heteroxycloalkyl, (C₀-C₄)alkyl-(C₂-C₅)heteroaryl, C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈)alkyl-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)alkyl-OR⁵, (C₁-C₈)alkyl-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R^{3'}, C(S)NR³R^{3'} or (C₁-C₈)alkyl-O(CO)R⁵;

R² là H, F, benzyl, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, hoặc (C₂-C₈)alkynyl;

R^3 và $R^{3'}$ độc lập là (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, benzyl, aryl, (C_0-C_4) alkyl- (C_1-C_6) heterocycloalkyl, (C_0-C_4) alkyl- (C_2-C_5) heteroaryl, (C_0-C_8) alkyl- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) alkyl- OR^5 , (C_1-C_8) alkyl- $C(O)OR^5$, (C_1-C_8) alkyl- $O(CO)R^5$, hoặc $C(O)OR^5$;

R^4 là (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_1-C_4) alkyl- OR^5 , benzyl, aryl, (C_0-C_4) alkyl- (C_1-C_6) heterocycloalkyl, hoặc (C_0-C_4) alkyl- (C_2-C_5) heteroaryl;

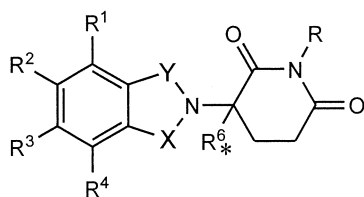
R^5 là (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, benzyl, aryl, hoặc (C_2-C_5) heteroaryl;

mỗi lần xuất hiện R^6 độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, benzyl, aryl, (C_2-C_5) heteroaryl, hoặc (C_0-C_8) alkyl- $C(O)O-R^5$ hoặc nhóm R^6 có thể tham gia để tạo thành nhóm heterocycloalkyl;

n là 0 hoặc 1; và

* thể hiện trung tâm cacbon bất đối xứng;

hoặc muối, hydrat, dung môi, clathrat, enantiome, diastereome, chất triệt quang được dụng, hoặc hỗn hợp stereoisome của chúng. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất điều hòa miễn dịch là hợp chất có cấu tạo hóa học



trong đó:

một trong X và Y là $C=O$ và còn lại là CH_2 hoặc $C=O$;

R là H hoặc CH_2OCOR' ;

(i) mỗi R^1 , R^2 , R^3 , hoặc R^4 , độc lập với nhau, là halo, alkyl từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc alkoxy từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc (ii) một trong R^1 , R^2 , R^3 , hoặc R^4 là nitro hoặc $-NHR^5$ và số còn lại của R^1 , R^2 , R^3 , hoặc R^4 là hydro;

R^5 là hydro hay alkyl 1 đến 8 cacbon

R^6 hydro, alkyl từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, benzo, clo, hoặc flo;

R' là R^7 -CHR¹⁰-N(R^8R^9);

R^7 là m-phenylen hoặc p-phenylen hoặc-(C_nH_{2n})-trong đó n có giá trị là từ 0 đến 4;

mỗi R^8 và R^9 độc lập với nhau bởi hydro hay alkyl 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc R^8 và R^9 đi với nhau là tetrametylen, pentametylen, hexametylen, hoặc -CH₂CH₂X₁CH₂CH₂- trong đó X₁ là -O-, -S-, or -NH-;

R^{10} hydro, alkyl từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc phenyl; và

* thể hiện trung tâm cacbon bất đối xứng;

hoặc muối, hydrat, dung môi, clathrat, enantiome, diastereome, chất triệt quang được dụng, hoặc hỗn hợp stereoisome của chúng.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư được mô tả dưới đây.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm chứa tế bào NK từ nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng phương pháp khác. Theo phương án cụ thể, nguồn khác đã đề cập là máu nhau thai và/hoặc máu cuống rốn. Theo phương án cụ thể khác, nguồn khác đã đề cập là máu ngoại vi. Theo phương án cụ thể hơn, quần thể tế bào NK trong chế phẩm đã đề cập được kết hợp với tế bào NK từ nguồn khác, hoặc được thực hiện bằng phương pháp khác trong một tỷ lệ khoảng 100:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45: 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, hoặc tương tự.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này bao gồm quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này và hoặc là dịch nhau thai phân lập hoặc các tế bào dịch nhau thai bị phân lập. Theo phương án cụ

thể hơn, dịch nhau thai đã đề cập là từ cùng một đối tượng như quần thể tế bào NK đã đề cập. Theo phương án cụ thể hơn, dịch nhau thai đã đề cập bao gồm dịch nhau thai từ đối tượng khác với quần thể tế bào NK đã đề cập. Theo phương án cụ thể khác, tất cả, hoặc gần như tất cả (ví dụ như, lớn hơn 90%, 95%, 98% hay 99%) tế bào trong dịch nhau thai đã đề cập là tế bào của bào thai. Theo phương án cụ thể khác, dịch nhau thai hoặc tế bào nhau thai, chứa tế bào bào thai và tế bào mẹ. Theo phương án cụ thể hơn, tế bào bào thai trong dịch nhau thai đã đề cập chứa ít hơn khoảng 90%, 80%, 70%, 60% hoặc 50% tế bào trong dịch đã biết. Theo phương án cụ thể khác, dịch đã đề cập thu được bằng đường dẫn dung dịch NaCl 0,9% thông qua mạch máu nhau thai. Theo một phương án cụ thể khác, dịch đã đề cập chứa môi trường nuôi cấy. Theo một phương án cụ thể khác, dịch đã đề cập đã được xử lý để loại bỏ tế bào hồng cầu. Theo một phương án cụ thể khác, chế phẩm đã đề cập này bao gồm hợp chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, hợp chất điều hòa miễn dịch mô tả dưới đây, ví dụ, hợp chất isoindolin thể amin. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư được mô tả dưới đây.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này bao gồm quần thể tế bào NK và tế bào dịch nhau thai. Theo phương án cụ thể hơn, tế bào dịch nhau thai đã đề cập là từ cùng một đối tượng như quần thể tế bào NK đã đề cập. Theo phương án cụ thể hơn, tế bào dịch nhau thai đã đề cập là từ đối tượng khác với quần thể tế bào NK đã đề cập. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm dịch nhau thai phân lập và tế bào dịch nhau thai phân lập, trong đó dịch phân lập đã đề cập và tế bào dịch nhau thai phân lập là từ đối tượng khác nhau. Theo phương án cụ thể hơn của bất kỳ phương án phía trên bao gồm dịch nhau thai, dịch nhau thai đã đề cập bao gồm dịch nhau thai từ ít nhất hai đối tượng. Theo phương án cụ thể hơn của bất kỳ phương án phía trên bao gồm tế bào dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai phân lập đã đề cập từ ít nhất hai đối tượng. Theo một phương án cụ thể khác, chế phẩm đã đề cập bao gồm hợp chất điều hòa miễn dịch. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất chống ung thư được mô tả dưới đây.

Sử dụng tế bào NK được tạo ra sử dụng phương pháp ba giai đoạn

Tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ như, tế bào NK tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, đối tượng có tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo một số phương án như vậy, liều lượng có hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này dao động từ 1×10^4 đến 5×10^4 , từ 5×10^4 đến 1×10^5 , từ 1×10^5 đến 5×10^5 , từ 5×10^5 đến 1×10^6 , từ 1×10^6 đến 5×10^6 , từ 5×10^6 đến 1×10^7 , hoặc nhiều hơn tế bào/kg trọng lượng cơ thể. Theo phương cụ thể hơn, liều lượng có hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này dao động từ 1×10^6 đến 30×10^6 . Tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này, cũng có thể được sử dụng trong phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào khối u.

Tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ như, tế bào NK tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị đối tượng có bệnh đa u tủy xương, ví dụ, đối tượng có tế bào bệnh đa u tủy xương. Theo một số phương án như vậy, liều lượng có hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này dao động từ 1×10^4 đến 5×10^4 , từ 5×10^4 đến 1×10^5 , từ 1×10^5 đến 5×10^5 , từ 5×10^5 đến 1×10^6 , từ 1×10^6 đến 5×10^6 , từ 5×10^6 đến 1×10^7 , hoặc nhiều hơn tế bào/kg trọng lượng cơ thể. Theo phương cụ thể hơn, liều lượng có hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này dao động từ 1×10^6 đến 30×10^6 . Tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này, cũng có thể được sử dụng trong phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào khối u.

Điều trị đối tượng bị bệnh ung thư

Theo một phương án, được đề xuất ở đây là một phương pháp điều trị đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ: quần thể tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn mô tả trong tài liệu này. Theo phương án nhất định, đối tượng có sự thiếu hụt của tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, sự thiếu hụt của hoạt tính tế bào NK chống lại bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo phương án nhất định, được đề xuất ở đây là một phương pháp điều trị đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ: quần thể tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn mô tả ở đây, bao gồm thêm việc cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của IL-2. Trong các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Theo một phương án, được đề xuất ở đây là một phương pháp điều trị đối tượng có bệnh đa u tủy xương, bao gồm cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ: quần thể tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn mô tả ở đây. Theo phương án nhất định, đối tượng có sự thiếu hụt của tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, sự thiếu hụt của hoạt tính tế bào NK chống lại bệnh đa u tủy xương. Theo phương án nhất định, được đề xuất ở đây là một phương pháp điều trị đối tượng có bệnh đa u tủy xương, bao gồm cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ: quần thể tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn mô tả ở đây, bao gồm thêm việc cung cấp cho đối tượng đã đề cập một lượng trị liệu hiệu quả của IL-2. Trong các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2. Theo phương án nhất định, đối tượng đã đề cập đã nhận hóa trị liệu trước khi cung cấp tế bào tiêu diệt tự nhiên. Theo phương án cụ thể, hóa trị liệu là tác nhân alkyl hóa. Theo phương án cụ thể hơn, tác nhân alkyl hóa là melphalan. Theo phương án cụ thể, melphalan được cung cấp theo nhãn.

Theo một phương án, việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng là cung cấp theo hệ thống. Theo phương án cụ thể, việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm truyền. Theo phương án cụ thể hơn, việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm trong ven (IV). Theo phương án nhất định, việc cung cấp IL-2 cho đối tượng là bằng cách tiêm dưới da. Trong các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Theo phương án nhất định, đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính là đối tượng mà đã nhận cấy ghép tủy xương trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, cấy ghép tủy xương là trong điều trị của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính đã đề cập. Theo phương án nhất định khác, cấy ghép tủy xương là trong điều trị của tình trạng khác hơn bệnh ung thư đã đề cập. Trong phương án nhất định, đối tượng nhận chất ức chế miễn dịch ngoài cấy ghép tủy xương đã đề cập. Trong phương án nhất định, đối tượng mà được cấy ghép tủy xương biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ghép chống chủ (GVHD) tại thời điểm cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, đối tượng mà đã cấy ghép tủy xương được cung cấp tế bào đã đề cập trước khi triệu chứng của GVHD biểu lộ.

Theo phương án nhất định, đối tượng có bệnh đa u tủy xương là đối tượng mà đã nhận cấy ghép tủy xương trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, cấy ghép tủy xương là trong điều trị của bệnh đa u tủy xương đã đề cập. Theo phương án nhất định khác, cấy ghép tủy xương là trong điều trị của tình trạng khác hơn bệnh ung thư đã đề cập. Trong phương án nhất định, đối tượng nhận chất ức chế miễn dịch ngoài cấy ghép tủy xương đã đề cập. Trong phương án nhất định, đối tượng mà được cấy ghép tủy xương biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ghép chống chủ (GVHD) tại thời điểm cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, đối tượng mà đã cấy ghép tủy xương được cung cấp tế bào đã đề cập trước khi triệu chứng của GVHD biểu lộ. Theo phương án nhất định, đối tượng có bệnh đa u tủy xương là đối tượng mà đã nhận cấy ghép tế bào gốc tự thân trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, cấy ghép tế bào gốc tự thân là trong điều trị của bệnh đa u tủy xương đã đề cập. Theo phương án nhất định, tế bào gốc trong

cấy ghép tế bào gốc tự thân là tế bào máu đơn nhân vùng ngoại vi . Cấy ghép tế bào gốc tự thân được thực hiện bằng cách sử dụng tế bào gốc thu được từ bệnh nhân, lưu trữ và đông lạnh cho việc sử dụng sau này. Theo phương án nhất định, tế bào gốc tự thân thu được từ máu ngoại vi của bệnh nhân, làm đông lạnh, lưu trữ, và tái đưa vào bệnh nhân sau khi điều trị với hóa trị và/hoặc xạ trị.

Theo phương án cụ thể nhất định, đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc đa u tủy xương đã nhận được ít nhất một liều lượng của chất ức chế $TNF\alpha$, ví dụ, ETANERCEPT® (Enbrel), trước khi cung cấp đã đề cập. Theo phương án cụ thể, đối tượng nhận được liều lượng đã đề cập của chất ức chế $TNF\alpha$ trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng chẩn đoán của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính đã đề cập. Theo phương án cụ thể, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được đề xuất trong tài liệu này được cung cấp cho đối tượng đã đề cập mà nhận liều lượng đã đề cập của chất ức chế $TNF\alpha$ trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng nhận liều lượng đã đề cập của chất ức chế $TNF\alpha$. Theo phương án cụ thể, đối tượng mà đã nhận được liều của chất ức chế $TNF\alpha$ và biểu hiện bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính biểu hiện thêm sự mất đoạn tại nhánh dài của nhiễm sắc thể 5 trong tế bào máu. Theo phương án khác, đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính biểu hiện nhiễm sắc thể Philadelphia.

Theo phương án khác nhất định, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc bệnh đa u tủy xương trong đối tượng đã đề cập là không đáp ứng điều trị với một hoặc nhiều thuốc chống ung thư. Theo phương án cụ thể, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc bệnh đa u tủy xương là không đáp ứng điều trị với GLEEVEC® (imatinib mesylat).

Trong phương án nhất định, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính trong đối tượng đã đề cập phản ứng với ít nhất một loại thuốc chống ung thư; theo phương án này, dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai phân lập, tế bào tiêu diệt tự nhiên phân lập, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên nhau thai, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên trung gian có nguồn gốc từ nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên kết hợp phân lập, hoặc tế bào NK được mô tả trên, và/hoặc các kết hợp của chúng, và theo cách tùy chọn IL-2 được thêm vào như là phương pháp điều trị phụ trợ hoặc hoặc như là liệu pháp kết hợp với thuốc chống ung thư đã đề cập. Theo phương án

nhất định khác, đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính đã được điều trị với ít nhất một loại thuốc chống ung thư, và đã bị tái phát, trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có với bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính không đáp ứng điều trị. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ cấp. Theo phương án cụ thể, bệnh bạch cầu dòng tủy thứ cấp là liên quan đến điều trị. Theo phương án cụ thể, bệnh bạch cầu dòng tủy thứ cấp gây ra bởi sự biến chứng của hội chứng rối loạn sinh tủy. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ cấp bị tái phát sau hơn hai tháng sau khi cấy ghép. Theo một phương án, phương pháp của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính được mô tả trong tài liệu này bảo vệ chống lại (ví dụ, ngăn ngừa hoặc trì hoãn) sự tái phát của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính mô tả trong tài liệu này dẫn đến sự thuyên giảm của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính trong 1 tháng hoặc nhiều hơn, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng hoặc nhiều hơn, 1 năm hoặc nhiều hơn, 2 năm hoặc nhiều hơn, 3 năm hoặc nhiều hơn, hoặc 4 năm hoặc nhiều hơn.

Theo phương án khác, được đề xuất trong tài liệu này là phương pháp điều trị đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng tế bào NK, trong đó tế bào NK đã đề cập có hiệu quả để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính trong đối tượng đã đề cập. Theo phương án cụ thể, tế bào NK là tế bào NK máu tủy sống hoặc tế bào NK được tạo thành từ tế bào tạo máu tủy sống, ví dụ như, tế bào gốc tạo máu. Theo phương án khác, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này để tạo thành tế bào NK. Theo phương án cụ thể của phương pháp điều trị đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn, như mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính được điều trị bằng phương pháp nói trên bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính không đáp ứng điều trị, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính tiên lượng kém hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính lúc nhỏ. Phương pháp được biết trong lĩnh vực kỹ thuật đối với tế bào NK để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy không đáp ứng

điều trị, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính tiên lượng kém hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính lúc nhỏ có thể được điều chỉnh cho mục đích này; xem, ví dụ, Miller et al, 2005, Blood 105: 3051-3057; Rubnitz et al., 2010, J Clin Oncol. 28:955-959, mỗi một trong số đó kết hợp bằng cách viện dẫn trong toàn bộ tài liệu này. Theo phương án nhất định, đối tượng đã đề cập mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính mà thất bại trong ít nhất một liệu pháp tế bào không phải loại tiêu diệt tự nhiên chống lại bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập là 65 tuổi hoặc lớn hơn, và trong sự thuyên giảm đầu tiên. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập được điều kiện hóa với fludarabin, cytarabin, hoặc cả hai trước khi cung cấp tế bào tiêu diệt tự nhiên.

Theo phương án cụ thể khác của phương pháp điều trị đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bởi một phương pháp gồm: nuôi tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng, ví dụ, tế bào gốc hoặc tế bào đầu dòng CD34⁺, trong môi trường nuôi cấy đầu tiên bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) để tạo thành quần thể tế bào thứ nhất, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất trong môi trường nuôi cấy thứ hai bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và 15 interleukin (IL-15), và thiếu Tpo, để tạo thành quần thể tế bào thứ hai, và sau đó nuôi quần thể thứ hai đã đề cập của tế bào trong môi trường nuôi cấy thứ ba, bao gồm IL-2 và IL-15, và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH, để tạo thành quần thể tế bào thứ ba, trong đó quần thể tế bào thứ ba bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên mà là CD56⁺, CD3⁻, CD16⁻ hoặc CD16⁺, và CD94⁺ hoặc CD94⁻, và trong đó ít nhất 70%, hoặc ít nhất 80%, tế bào tiêu diệt tự nhiên có thể tồn tại.

Trong phương án nhất định, bệnh đa u tủy xương trong đối tượng đã đề cập phản ứng với ít nhất một loại thuốc chống ung thư; theo phương án này, dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai phân lập, tế bào tiêu diệt tự nhiên phân lập, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên nhau thai, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên trung gian có nguồn gốc từ nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên kết hợp phân lập, hoặc tế bào NK được mô tả trên, và/hoặc các kết hợp của chúng, và theo cách tùy chọn IL-2 được thêm vào như là phương pháp điều trị phụ trợ hoặc hoặc như là liệu pháp kết hợp với thuốc chống ung thư đã đề cập. Theo phương án nhất

định khác, đối tượng có bệnh đa u tủy xương đã được điều trị với ít nhất một loại thuốc chống ung thư, và đã bị tái phát, trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có với bệnh đa u tủy xương không đáp ứng điều trị. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có với bệnh đa u tủy xương thứ cấp. Theo phương án cụ thể, bệnh đa u tủy xương thứ cấp là liên quan đến điều trị. Theo phương án cụ thể, bệnh đa u tủy xương thứ cấp gây ra bởi sự biến chứng của hội chứng rối loạn sinh tủy. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị có bệnh đa u tủy xương thứ cấp bị tái phát sau hơn hai tháng sau khi cấy ghép. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh đa u tủy xương với tế bào được mô tả trong tài liệu này bảo vệ chống lại (ví dụ, ngăn ngừa hoặc trì hoãn) sự tái phát của bệnh đa u tủy xương. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh đa u tủy xương mô tả trong tài liệu này dẫn đến sự thuyên giảm của bệnh đa u tủy xương trong 1 tháng hoặc nhiều hơn, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng hoặc nhiều hơn, 1 năm hoặc nhiều hơn, 2 năm hoặc nhiều hơn, 3 năm hoặc nhiều hơn, hoặc 4 năm hoặc nhiều hơn.

Theo phương án khác, được đề xuất trong tài liệu này là phương pháp điều trị đối tượng có bệnh đa u tủy xương, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng tế bào NK, trong đó tế bào NK đã đề cập có hiệu quả để điều trị bệnh đa u tủy xương trong đối tượng đã đề cập. Theo phương án cụ thể, tế bào NK là tế bào NK máu tủy sống hoặc tế bào NK được tạo thành từ tế bào tạo máu tủy sống, ví dụ như, tế bào gốc tạo máu. Theo phương án khác, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này để tạo thành tế bào NK. Theo phương án cụ thể của phương pháp điều trị đối tượng mang bệnh đa u tủy xương, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn, như mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng được điều trị là đối tượng trưởng thành. Theo phương án nhất định, đối tượng được điều trị là 65 tuổi hoặc lớn hơn. Theo phương án cụ thể, đối tượng được điều trị là trong sự thuyên giảm đầu tiên. Theo phương án nhất định, đối tượng đã đề cập mang bệnh đa u tủy xương mà thất bại trong ít nhất một liệu pháp tế bào không phải loại tiêu diệt tự nhiên chống lại bệnh đa u tủy xương. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập là 65 tuổi hoặc lớn hơn, và trong sự thuyên

giảm đầu tiên.

Theo phương án cụ thể khác của phương pháp điều trị đối tượng mang bệnh đa u tủy xương, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bởi một phương pháp gồm: nuôi tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng, ví dụ, tế bào gốc hoặc tế bào đầu dòng CD34⁺, trong môi trường nuôi cấy đầu tiên bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) để tạo thành quần thể tế bào thứ nhất, sau đó nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất trong môi trường nuôi cấy thứ hai bao gồm tác nhân lấy tế bào gốc và 15 interleukin (IL-15), và thiếu Tpo, để tạo thành quần thể tế bào thứ hai, và sau đó nuôi quần thể thứ hai đã đề cập của tế bào trong môi trường nuôi cấy thứ ba, bao gồm IL-2 và IL-15, và thiếu tác nhân lấy tế bào gốc và LMWH, để tạo thành quần thể tế bào thứ ba, trong đó quần thể tế bào thứ ba bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên mà là CD56⁺, CD3⁻, CD16⁻ hoặc CD16⁺, và CD94⁺ hoặc CD94⁻, và trong đó ít nhất 70%, hoặc ít nhất 80%, tế bào tiêu diệt tự nhiên có thể tồn tại.

Ước chế sự tăng sinh tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và tế bào bệnh đa u tủy xương

Được đề xuất thêm trong tài liệu này là phương pháp ước chế sự tăng sinh của tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc đưa tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, vào gần với tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, tiếp xúc tế bào dòng tủy cấp tính với tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án nhất định, được đề xuất trong tài liệu này là phương pháp ước chế sự tăng sinh của tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm việc đưa tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, vào gần với tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, tiếp xúc tế bào dòng tủy cấp tính với tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, bao gồm thêm việc đưa IL-2 vào gần với tế bào NK và/hoặc tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, tiếp xúc tế bào Nk và/hoặc tế bào bạch cầu dòng tủy cấp tính với IL-2. Trong các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2.

Được đề xuất thêm trong tài liệu này là phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào đa u tủy xương, bao gồm việc đưa tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, vào gần với tế bào đa u tủy xương, ví dụ, tiếp xúc tế bào đa u tủy xương với tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án nhất định, được đề xuất trong tài liệu này là phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào đa u tủy xương, bao gồm việc đưa tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, vào gần với tế bào đa u tủy xương, ví dụ, tiếp xúc tế bào đa u tủy xương với tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, bao gồm thêm việc đưa IL-2 vào gần với tế bào NK và/hoặc tế bào bệnh đa u tủy xương, ví dụ, tiếp xúc tế bào Nk và/hoặc tế bào đa u tủy xương với IL-2. Trong các phương án cụ thể, IL-2 là rhIL-2. Theo phương án nhất định, đối tượng đã đề cập đã nhận hóa trị liệu trước khi cung cấp tế bào tiêu diệt tự nhiên. Theo phương án cụ thể, hóa trị liệu là tác nhân alkyl hóa. Theo phương án cụ thể hơn, tác nhân alkyl hóa là melphalan. Theo phương án cụ thể, melphalan được cung cấp theo nhãn. Theo phương án nhất định, đối tượng có bệnh đa u tủy xương là đối tượng mà đã nhận cấy ghép tế bào gốc tự thân trước việc cung cấp đã đề cập. Theo phương án nhất định, cấy ghép tế bào gốc tự thân là trong điều trị của bệnh đa u tủy xương đã đề cập. Theo phương án nhất định, tế bào gốc trong cấy ghép tế bào gốc tự thân là tế bào máu đơn nhân vùng ngoại vi.

Như được sử dụng ở đây, theo phương án nhất định, “tiếp xúc”, liên quan đến tế bào, trong một phương án bao gồm trực tiếp theo cách vật lý, ví dụ, tế bào với tế bào, tiếp xúc giữa dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, quần thể tế bào NK tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, và/hoặc được phân lập kết hợp các tế bào tiêu diệt tự nhiên và tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc tế bào bệnh đa u tủy xương. Theo phương án khác, “tiếp xúc” bao gồm sự xuất hiện trong không gian vật lý như nhau, ví dụ, dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai, tế bào

tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên trung gian ở nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, và/hoặc tế bào tiếp xúc tự nhiên kết hợp được phân lập được đặt trong cùng một bình chứa (ví dụ, đĩa nuôi cấy, tấm nhiều giếng) như tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc tế bào bệnh đa u tủy xương. Theo phương án khác, “tiếp xúc” dịch nhau thai, tế bào dịch nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên kết hợp, tế bào tiêu diệt tự nhiên trung gian ở nhau thai, hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành theo phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, và tế bào bệnh dòng tủy cấp tính và tế bào bệnh đa u tủy xương được thực hiện, ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền dịch nhau thai hoặc tế bào, ví dụ, tế bào dịch nhau thai, tế bào tiêu diệt tự nhiên kết hợp hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên trung gian ở nhau thai vào đối tượng, ví dụ, con người mang tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bệnh nhân ung thư. “Tiếp xúc”, trong bối cảnh của hợp chất điều hòa miễn dịch và/hoặc thuốc an thần, các phương tiện, ví dụ, mà tế bào và hợp chất điều hòa miễn dịch và/hoặc thuốc an thần tiếp xúc vật lý với nhau, hoặc được đặt trong cùng thể tích vật lý (ví dụ, bình chứa nuôi cấy tế bào hoặc đối tượng).

Như được sử dụng, “mang lợi ích với mục đích trị liệu” và “lợi ích trị liệu” bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, ví dụ, giảm kích thước của khối u, làm giảm hoặc chấm dứt sự phát triển của khối u; giảm hoặc ngăn ngừa bệnh di căn; giảm số lượng các tế bào ung thư trong mẫu mô, ví dụ, mẫu máu, trên mỗi đơn vị thể tích; cải thiện lâm sàng ở bất kỳ triệu chứng của bệnh ung thư hoặc khối u cụ thể đã đề cập mà đối tượng mang, làm giảm hoặc chấm dứt sự xấu đi của bất kỳ triệu chứng của bệnh ung thư cụ thể mà đối tượng mang, v.v..

Điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc bệnh đa u tủy xương sử dụng tế bào NK và IL-2

Điều trị đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính bằng cách sử dụng tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần

thể tế bào NK được tạo thành sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, có thể là một phần của phác đồ trị liệu chống ung thư mà bao gồm việc cung cấp IL-2. Điều trị đối tượng mang bệnh đa u tủy xương bằng cách sử dụng tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, có thể là một phần của phác đồ trị liệu chống ung thư mà bao gồm việc cung cấp IL-2. Theo phương án nhất định, IL-2 là IL-2 ở người. Theo phương án nhất định, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người (rhIL-2). Theo phương án nhất định, rhIL-2 là aldesleukin (PROLEUKIN®, Novartis). Ví dụ không bị giới hạn của chuỗi axit amin của rhIL-2 được cung cấp với Ngân hàng gen số truy cập NP_000577.2. Theo phương án nhất định, rhIL-2 có chuỗi axit amin có 99% tương đồng trình tự với Ngân hàng gen số truy cập NP_000577.2. Theo phương án nhất định, IL-2 được cung cấp kết hợp với acetaminophen và/hoặc diphenhydramin. Theo phương án nhất định, tế bào NK và IL-2 tùy chọn được cung cấp sau phác đồ điều kiện hóa. Ví dụ, phác đồ điều kiện hóa có thể, ví dụ, diễn ra ngay trước hoặc một, hai, ba hoặc bốn ngày trước khi cung cấp tế bào NK và cung cấp IL-2 theo cách tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm cung cấp một hoặc nhiều phương pháp hóa trị liệu, ví dụ, cung cấp fludarabin và/hoặc xyclophosphamit. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin và xyclophosphamit. Theo phương án thậm chí cụ thể hơn, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày.

Cung cấp

Xác định số lượng các tế bào, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này và xác định lượng của IL-2, có thể được thực hiện độc lập với nhau.

Việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng là cung cấp theo hệ thống. Theo phương án cụ thể, việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm truyền. Theo

phương án cụ thể, việc cung cấp quần thể phân lập của tế bào NK hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm trong ven (IV). Theo phương án nhất định, việc cung cấp IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm. Theo phương án cụ thể, việc cung cấp IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng vào đối tượng là bằng cách tiêm dưới da. Theo phương án nhất định, tế bào NK được tạo thành sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này được cung cấp cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều liều IL-2, ví dụ rhIL-2. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị mỗi ngày cho tổng số là 6 liều. Theo phương án nhất định, cung cấp tế bào NK được thực hiện trước phác đồ điều kiện hóa đã mô tả trong tài liệu này, ví dụ, phác đồ điều kiện hóa bao gồm việc cung cấp fludarabin và/hoặc xyclophosphamit. Theo một số phương án, tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được diễn tả trong tài liệu này được quản lý một chủ đề kết hợp với một hoặc nhiều liều rhIL-2, trong đó việc cung cấp tế bào NK là thực hiện trước phác đồ điều kiện hóa bao gồm việc cung cấp fludarabin và xyclophosphamit, và trong đó việc cung cấp mỗi liều rhIL-2 trước và sau việc cung cấp paracetamol và diphenhydramin.

Cung cấp tế bào

Theo phương án nhất định, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, được sử dụng, ví dụ, được cung cấp cho đối tượng, trong lượng hoặc số lượng mà dẫn đến lợi ích trị liệu có thể phát hiện cho đối tượng, ví dụ, lượng hiệu quả, trong đó đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bệnh nhân có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Theo phương án khác, đối tượng mang bệnh đa u tủy xương, ví dụ, bệnh nhân đa u tủy xương. Những tế bào này có thể được cung cấp cho đối tượng đó bằng số lượng tế bào xác định, ví dụ, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng, 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , hoặc 1×10^{11} tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được

mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 3×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 1×10^8 , 3×10^8 , hoặc 1×10^9 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 1×10^6 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 3×10^6 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 10×10^6 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 30×10^6 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo phương án khác, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này có thể được cung cấp cho đối tượng đó bằng số lượng tế bào tương đối, ví dụ, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng, 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , hoặc 1×10^{11} tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này trên mỗi kilogram của đối tượng. Theo phương án cụ thể, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng 1×10^6 , 3×10^6 , 10×10^6 , hoặc 30×10^6 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây trên mỗi kilogram của đối tượng. Theo phương án khác, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này có thể được cung cấp cho đối tượng đó bằng số lượng tế bào tương đối, ví dụ, đối tượng đã đề cập có thể được cung cấp tại khoảng, ít nhất khoảng, hoặc nhiều nhất khoảng, 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , hoặc 5×10^8 tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này trên mỗi kilogram của đối tượng.

Theo phương án nhất định, phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, trong đối tượng; điều trị đối tượng có sự thiếu hụt trong tế bào tiêu diệt tự nhiên của đối tượng; hoặc điều trị đối tượng có tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, đối tượng có tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bao gồm đưa tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính vào gần với, hoặc cung cấp cho đối tượng đã đề cập, kết hợp của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này và một hoặc nhiều dịch nhau thai và/hoặc tế bào dịch nhau thai.

Theo phương án nhất định, phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh đa u tủy xương, ví dụ, trong đối tượng; điều trị đối tượng có sự thiếu hụt trong tế bào tiêu diệt tự nhiên của đối tượng; hoặc điều trị đối tượng có tế bào bệnh đa u tủy xương, ví dụ, đối tượng có tế bào bệnh đa u tủy xương, bao gồm đưa tế bào bệnh đa u tủy xương vào gần với, hoặc cung cấp cho đối tượng đã đề cập, kết hợp của tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này và một hoặc nhiều dịch nhau thai và/hoặc tế bào dịch nhau thai.

Theo phương án cụ thể, điều trị đối tượng có sự thiếu hụt trong tế bào tiêu diệt tự nhiên của đối tượng; hoặc điều trị đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, hoặc ức chế tăng sinh tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính; hoặc ức chế sự tăng sinh tế bào bệnh đa u tủy xương, được thực hiện sử dụng hợp chất điều hòa miễn dịch hoặc thuốc an thần kết hợp với tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này, trong đó tế bào đã đề cập được bổ sung thêm vào môi trường nuôi cấy điều kiện hóa, ví dụ, môi trường nuôi cấy bằng tế bào nhau thai gắn vào chất dẻo CD34⁻, CD10⁺, CD105⁺, CD200⁺, ví dụ, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,1, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mL môi trường nuôi cấy điều kiện tế bào gốc trên mỗi đơn vị dịch, hoặc mỗi 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹, 10¹⁰, hoặc 10¹¹ tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này. Theo phương án nhất định, nuôi cấy mô tế bào nhau thai gắn vào chất dẻo là tế bào nhau thai gắn với multipotent mô tả trong patent Mỹ số 7,468,276 và công bố đơn patent Mỹ số 2007/0275362, những bộc lộ trong số đó được kết hợp trong tài liệu tham khảo trong toàn bộ nội dung của chúng. Theo phương án cụ thể, phương pháp bao gồm

thêm việc đưa tế bào khối u vào gần với, hoặc cung cấp cho đối tượng, hợp chất điều hòa miễn dịch hoặc thuốc an thần.

Tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này, và dịch hoặc các tế bào dịch tùy chọn, có thể cung cấp một lần cho đối tượng có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, hoặc đối tượng có tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, trong liệu trình điều trị chống ung thư; hoặc có thể được dùng nhiều lần, ví dụ, một lần mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 hoặc 23 giờ, hoặc mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7 ngày, hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 36 hoặc nhiều tuần một lần trong suốt quá trình điều trị.

Tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này, và dịch hoặc các tế bào dịch tùy chọn, có thể cung cấp một lần cho đối tượng có bệnh đa u tủy xương, hoặc đối tượng có tế bào bệnh đa u tủy xương, trong liệu trình điều trị chống ung thư; hoặc có thể được dùng nhiều lần, ví dụ, một lần mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 hoặc 23 giờ, hoặc mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7 ngày, hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 36 hoặc nhiều tuần một lần trong suốt quá trình điều trị.

Theo phương án nhất định, tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, được sử dụng, ví dụ, được cung cấp cho đối tượng, trong lượng hoặc số lượng mà dẫn đến lợi ích trị liệu có thể phát hiện cho đối tượng, ví dụ, lượng hiệu quả, trong đó đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ví dụ, bệnh nhân có bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, hoặc trong đó đối tượng mang bệnh đa u tủy xương, ví dụ, bệnh nhân đa u tủy xương.

Tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này có thể được cung cấp mà không liên quan đến việc tế bào NK tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này đã được cung cấp cho đối tượng trong quá khứ.

Cung cấp IL-2

Theo phương án cụ thể, điều trị đối tượng có sự thiếu hụt trong tế bào tiêu diệt tự

nhiên của đối tượng; điều trị đối tượng mang bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, hoặc ức chế tăng sinh tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính; hoặc điều trị đối tượng mang bệnh đa u tủy xương; hoặc ức chế sự tăng sinh tế bào bệnh đa u tủy xương, tế bào NK đã đề cập được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong tài liệu này là được bổ sung với interleukin-2 (IL-2). Theo phương án trong đó tế bào và IL-2 được sử dụng, IL-2 và tế bào có thể được dùng cho đối tượng cùng với nhau, ví dụ, trong công thức tương tự; một cách riêng biệt, ví dụ, trong công thức riêng biệt, xấp xỉ cùng một lúc; hoặc có thể được cung cấp riêng biệt, ví dụ, về lịch trình dùng thuốc khác nhau hoặc vào những thời điểm khác nhau trong ngày. Theo phương án nhất định, IL-2 là IL-2 ở người. Theo phương án nhất định, IL-2 là IL-2 tái tổ hợp ở người (rhIL-2). Theo phương án nhất định, rhIL-2 là aldesleukin (PROLEUKIN®, Novartis). Ví dụ không bị giới hạn của chuỗi axit amin của rhIL-2 được cung cấp với Ngân hàng gen số truy cập NP_000577.2. Theo phương án nhất định, rhIL-2 có chuỗi axit amin có 99% tương đồng trình tự với Ngân hàng gen số truy cập NP_000577.2. Theo phương án nhất định, đơn vị IL-2 đề cập đến đơn vị quốc tế.

Theo phương án trong đó tế bào và IL-2 được sử dụng, IL-2 này có thể được cung cấp dưới da. Theo phương án cụ thể, IL-2 này có thể cung cấp dưới da bằng cách tiêm. Theo phương án cụ thể hơn, tiêm IL-2 dưới da được bắt đầu không sớm hơn 4 giờ sau khi truyền tế bào NK trong sự vắng mặt của cấp độ 4 (ví dụ, cấp độ 4 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) của độc tính liên quan đến truyền. Theo phương án cụ thể hơn, tiêm IL-2 dưới da được bắt đầu trong vòng sau 48 giờ sau khi truyền tế bào NK nếu đối tượng đã trải qua cấp độ 4 (ví dụ, cấp độ 4 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) của độc tính liên quan đến truyền và nó chuyển sang cấp độ 2 (ví dụ, cấp độ 2 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) hoặc tốt hơn. Theo phương án nhất định, nếu IL-2 không thể bắt đầu trong vòng 48 giờ sau khi truyền tế bào NK, IL-2 sẽ không được đưa vào.

Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 3 triệu, 4 triệu, 5 triệu, 6 triệu, 7 triệu, 8

triệu, hoặc 9 triệu đơn vị. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi ngày khác cho tổng số là 6 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi ngày khác cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi ngày cho tổng số là 6 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi ngày cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 ngày cho tổng số là 6 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi tuần cho 6 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 ngày cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng mỗi tuần cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 3 triệu, 4 triệu, 5 triệu, 6 triệu, 7 triệu, 8 triệu, hoặc 9 triệu đơn vị mỗi ngày khác. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 3 triệu, 4 triệu, 5 triệu, 6 triệu, 7 triệu, 8 triệu, hoặc 9 triệu đơn vị mỗi ngày khác cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị mỗi ngày khác. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị mỗi ngày cho tổng số là 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 liều. Theo phương án nhất định, IL-2 hoặc chế phẩm được của chúng được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị mỗi 1, 2, 3, 4, hoặc 5 ngày cho tổng số là 6 liều.

Theo phương án nhất định, IL-2 được cung cấp kết hợp với acetaminophen. Theo phương án nhất định, IL-2 được cung cấp kết hợp với diphenhydramin. Theo phương án cụ thể, IL-2 được cung cấp kết hợp với acetaminophen và diphenhydramin. Theo phương

án cụ thể hơn, acetaminophen và diphenhydramin được cung cấp trước IL-2. Theo phương án cụ thể hơn, acetaminophen và diphenhydramin được cung cấp sau IL-2. Theo phương án cụ thể hơn, acetaminophen và diphenhydramin được cung cấp trước và sau IL-2.

Theo phương án trong đó tế bào và IL-2 được sử dụng, IL-2 này được cung cấp cho đối tượng tại liều là 6 triệu đơn vị mỗi ngày cho tổng số là 6 liều. Theo phương án cụ thể, đối với bệnh nhân cân nặng dưới 45 kg, IL-2 được thực hiện tại 3 triệu đơn vị/m² mỗi ngày khác cho tổng số là 6 liều. Theo phương án cụ thể, dùng trước thuốc acetaminophen 650 mg PO và diphenhydramin 25 mg PO/IV trước và 4 giờ sau khi mỗi liều IL-2 được cung cấp. Theo phương án cụ thể hơn, sự phát triển của cấp độ 3 (ví dụ, cấp độ 3 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) mới (ví dụ, không có từ trước) hoặc vấn đề bất lợi cao hơn hoặc khoảng thời gian nhiều hơn 24 giờ dẫn đến giảm 50% liều IL-2. Theo phương án cụ thể, cấp độ 3 (ví dụ, cấp độ 3 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) hoặc vấn đề bất lợi cao hơn được lựa chọn từ nhóm bao gồm vấn đề sau đây: rối loạn tim mạch, các nghiên cứu (loại trừ huyết học), rối loạn hệ thống thần kinh, rối loạn thận và tiết niệu, và các rối loạn hô hấp (phổi). Theo phương án cụ thể, nếu độc tính chuyển sang cấp độ 2 (ví dụ, cấp độ 2 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) hoặc tốt hơn trong vòng 48 giờ, IL-2 được hồi phục tại liều được giảm xuống 50% và tiếp tục tại liều giảm đó. Theo phương án cụ thể hơn, nếu độc tính tương tự vẫn còn, xấu đi, hoặc tái phát, rhIL-2 được ngưng vĩnh viễn. Theo phương án cụ thể, nếu độc tính cấp độ 4 (ví dụ, cấp độ 4 theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia), IL-2 được ngưng vĩnh viễn.

Phác đồ điều kiện hóa

Theo phương án nhất định, phác đồ điều kiện hóa được cung cấp cho đối tượng trước khi điều trị với tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong năm ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong năm ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt

đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong năm ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong năm ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong năm ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong năm ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit trong 2 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit trong 2 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 60 mg/kg xyclophosphamit trong 2 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong 2 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 60 mg/kg xyclophosphamit trong 2 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong 2 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin và xyclophosphamit. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong năm ngày và xyclophosphamit trong 2 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong năm ngày và xyclophosphamit trong hai ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong năm ngày và 60 mg/kg xyclophosphamit trong 2 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 30 mg/m² fludarabin trong năm ngày và 70 mg/kg

xyclophosphamit trong hai ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong năm ngày và 60 mg/kg xyclophosphamit trong hai ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong năm ngày và 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong hai ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn.

Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 4, 5, 6, 7, hoặc 8 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 4, 5, 6, 7, hoặc 8 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 4, 5, 6, 7, hoặc 8 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 4, 5, 6, hoặc 7 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 60 mg/kg xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày. Theo

phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 60 mg/kg xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 4, 5, 6, hoặc 7 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong 1, 2, 3, hoặc 4 ngày, trong đó điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 4, 5, 6, hoặc 7 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin và xyclophosphamit. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 4, 5, 6, 7, hoặc 8 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 4, 5, 6, hoặc 7 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và 60 mg/kg xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 20 đến 30 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 25 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và 60 mg/kg xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 6 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 5 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn. Theo phương án cụ thể, phác đồ điều kiện hóa bao gồm điều trị với 0 đến 30 mg/m² fludarabin trong ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy ngày và 50 đến 70 mg/kg xyclophosphamit trong một, hai, ba hoặc bốn ngày, trong đó điều trị với fludarabin bắt đầu 4, 5, 6, 7, hoặc 8 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn và điều trị với xyclophosphamit bắt đầu 4, 5, 6, hoặc 7 ngày trước khi điều trị bằng tế bào NK và IL-2 tùy chọn.

Các kit

Được đề xuất ở đây là một gói hoặc kit được đựng bao gồm một hoặc nhiều bình chứa được cho vào một hoặc nhiều chế phẩm được mô tả trong tài liệu này, ví dụ như, chế phẩm bao gồm tế bào NK tạo thành bằng phương pháp mô tả ở đây, ví dụ, quần thể tế bào NK được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này. Liên kết tùy chọn với bình chứa như vậy có thể là lưu ý trong hình thức được quy định bởi cơ quan chính quyền trong tạo thành, sử dụng hoặc bán sản phẩm sinh học hoặc được phẩm, mà lưu ý này phản ánh sự chấp thuận của cơ quan này trong tạo thành, sử dụng hoặc bán để cung cấp cho con người.

Kit chứa trong đó có thể được sử dụng phù hợp với các phương pháp được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, phương pháp ức chế sự sinh trưởng của tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và/hoặc phương pháp điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc phương pháp ức chế sự sinh trưởng của tế bào bệnh đa u tủy xương và/hoặc điều trị bệnh đa u tủy xương. Theo một phương án, kit bao gồm tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu này hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa. Theo phương án cụ thể, được đề xuất trong tài liệu này là kit bao gồm quần thể tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp ba giai đoạn được mô tả trong tài liệu này, hoặc chế phẩm của chúng. Theo một phương án, kit bao gồm tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu này hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa và IL-2 hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa. Theo một phương án, kit bao gồm (i) tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu này hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, (ii) IL-2 hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, và (iii) acetaminophen trong một hoặc nhiều bình chứa, và/hoặc (iv) diphenhydramin trong một hoặc nhiều bình chứa. Theo một phương án, kit bao gồm (i) tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu này hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, (ii) IL-2 hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, và (iii) fludarabin trong một hoặc nhiều bình chứa, và/hoặc (iv) cyclophosphamid trong một hoặc nhiều bình chứa. Theo một phương án,

kit bao gồm (i) tế bào NK được tạo thành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu này hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, (ii) IL-2 hoặc chế phẩm của chúng, trong một hoặc nhiều bình chứa, và (iii) acetaminophen trong một hoặc nhiều bình chứa, và/hoặc (iv) diphenhydramin trong một hoặc nhiều bình chứa, và (v) fludarabin trong một hoặc nhiều bình chứa, và/hoặc (vi) xyclophosphamit trong một hoặc nhiều bình chứa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nghiên cứu lâm sàng - bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính

Nghiên cứu an toàn giai đoạn I, đa trung tâm, nhãn mở, tăng liều của máu tủy sống có nguồn gốc ở người, tế bào tiêu diệt tự nhiên ba giai đoạn mở rộng nuôi cấy truyền dưới da với IL-2 tái tổ hợp ở người (rhIL-2) được thực hiện ở người lớn với bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính tái phát và/hoặc không đáp ứng điều trị.

Giai đoạn sàng lọc/cơ sở được xác định là 21 ngày, kể từ ngày -28 đến ngày -7, trước khi cung cấp tế bào NK ba giai đoạn, trong suốt giai đoạn đối tượng được đánh giá đủ điều kiện. Giai đoạn sàng lọc/cơ sở tiếp theo bởi chu kỳ phác đồ điều kiện hóa 5 ngày chỉ bao gồm xyclophosphamit (60 mg/kg x 2 ngày vào ngày -5 và -4, ngoại trừ nếu ít hơn 4 tháng trước khi cấy ghép, bỏ qua liều ngày -4 của xyclophosphamit), và fludarabin (25 mg/m² x 5 ngày, bắt đầu từ ngày -6) (ngày nghiên cứu -6 đến -2). Ngày thứ hai của fludarabin được bỏ qua nếu ít hơn 4 tháng trải qua trước khi cấy ghép.

Trong giai đoạn điều trị, đối tượng dùng trước thuốc acetaminophen 650 mg PO và diphenhydramin 25 mg PO/IV trong vòng 60 phút trước khi truyền tế bào NK ba giai đoạn và khoảng 4 giờ sau khi truyền tế bào NK ba giai đoạn. Truyền tế bào NK ba giai đoạn là IV được cung cấp ở ngày 0. Không sớm hơn 4 giờ sau khi kết thúc truyền, và trong sự không xuất hiện của bất kỳ cấp độ 4 (theo Tiêu chí độc thông thường ở viện ung thư quốc gia) độc tính liên quan đến truyền, 6 triệu đơn vị rhIL-2 được tiêm dưới da (SC) theo hướng dẫn. Tiêm rhIL-2 sau đó lặp lại mỗi ngày khác cho tổng số là 6 mũi tiêm bắt đầu với ngày 0. Acetaminophen 650 mg PO và diphenhydramin 25 mg PO là đề nghị để được sử dụng như một loại thuốc dùng trước mỗi lần tiêm rhIL-2 và là thuốc dùng sau khi đã tiêm rhIL-

2.

Thời gian dùng thuốc trước và sau là ý kiến của người nghiên cứu hoặc theo quy định. Meperidine cũng có thể được cung cấp để điều hòa các co cứng, nếu chỉ định lâm sàng.

Nghiên cứu này sử dụng kiểu tăng liều 3+3 với 3 đến 6 đối tượng đưa vào mỗi 4 nhóm liều quần hệ (1×10^6 tế bào/kg, 3×10^6 tế bào/kg, 10×10^6 tế bào/kg, và 30×10^6 tế bào/kg), và 4 đối tượng khác thêm vào liều dung nạp tối đa (MTD).

Ban đầu, ba đối tượng được đưa vào để nhận truyền chỉ 1×10^6 tế bào/kg. Đối tượng được phân cho liều quần hệ dựa trên thứ tự đưa vào nghiên cứu. Bốn mức độ liều tế bào NK ba giai đoạn được dự kiến trong nghiên cứu này.

- Mức độ liều lượng 1: 1×10^6 tế bào/kg được cung cấp ở ngày nghiên cứu 0.
- Mức độ liều lượng 2: 3×10^6 tế bào/kg được cung cấp ở ngày nghiên cứu 0.
- Mức độ liều lượng 3: 10×10^6 tế bào/kg được cung cấp ở ngày nghiên cứu 0.
- Mức độ liều lượng 4: 30×10^6 tế bào/kg được cung cấp ở ngày nghiên cứu 0.

Đo đầu ra sơ cấp là để đánh giá độc tính giới hạn liều lượng (DLT), số lượng và mức độ nghiêm trọng của vấn đề bất lợi trong vòng 28 ngày cung cấp, và MTD, liều tối đa được cung cấp một cách an toàn để điều trị bệnh nhân với AML. Khung thời gian cho việc đo đầu ra sơ cấp là vào khoảng 28 ngày. Số lượng vấn đề bất lợi được xác định lên đến xấp xỉ 12 tháng.

Đo đầu ra thứ cấp là hoàn thành thuyên giảm với sự phục hồi tiểu cầu chưa hoàn toàn (Crp) và thuyên giảm hoàn toàn (CR). CRp được xác định như sự giải quyết bệnh bạch cầu (hủy hoại tủy < 5% và không có sự hủy hoại tuần hoàn ngoài vi) và bạch cầu trung tính phục hồi nhưng với tiểu cầu phục hồi chưa hoàn toàn. CRp được xác định như sự giải quyết bệnh bạch cầu ((hủy hoại tủy < 5% và không có sự hủy hoại tuần hoàn ngoài vi) liên kết với giá trị thông thường đối với số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối ($> 1000/\mu\text{L}$) và số lượng tiểu cầu ($> 100,000/\mu\text{L}$) và làm tách biệt từ truyền máu tế bào đỏ.

Khung thời gian cho việc đo đầu ra thứ cấp cấp là vào khoảng 42 ngày.

Đối tượng phải có bệnh đủ điều kiện để đưa vào nghiên cứu, như sau:

Không thực hiện được đưa vào bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính sơ cấp: không có CR sau 2 hoặc nhiều hơn thử cảm ứng; hoặc

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính tái phát: không ở trong CR sau 1 hoặc nhiều hơn chu kỳ của hóa trị liệu tái cảm ứng tiêu chuẩn. Đối với đối tượng tái phát lớn hơn 60 tuổi, chu kỳ 1 của hóa trị liệu tái cảm ứng tiêu chuẩn không được yêu cầu nếu một trong các tiêu chí được đáp ứng: tái phát trong vòng 6 tháng qua hóa trị; hoặc lượng hủy hoại < 30% trong vòng 10 ngày bắt đầu quy trình liệu pháp này; hoặc

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ cấp (chuyển đổi MDS hoặc liên quan đến điều trị); hoặc

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính tái phát > 2 tháng sau khi đối tượng cấy ghép với sự tham gia của hệ thống thần kinh trung ương trước là được đủ điều kiện với điều kiện là đã được điều trị và dịch não tủy là rõ ràng trong ít nhất hai tuần trước khi thăm bệnh 1.

Ví dụ 2: Nghiên cứu lâm sàng - bệnh đa u tủy xương

Nghiên cứu an toàn giai đoạn I, đa trung tâm, nhãn mở của máu tủy sống có nguồn gốc ở người, tế bào tiêu diệt tự nhiên ba giai đoạn mở rộng nuôi cấy truyền dưới da với IL-2 tái tổ hợp ở người (rhIL-2) tiếp sau cấy ghép tế bào gốc tự thân (ASCT) được thực hiện ở người trưởng thành mang bệnh đa u tủy xương (MM).

Mục tiêu chính của nghiên cứu là để đánh giá an toàn và xác định liều dung nạp tối đa của tế bào NK ba giai đoạn trong đối tượng mang bệnh MM sau đó là ASCT. Mục tiêu thứ hai là để khám phá những hiệu quả điều trị tiềm năng đến ngày 100.

Liều dung nạp tối đa đối với tế bào tiêu diệt tự nhiên của ba giai đoạn được đánh giá ngày 2 và ngày 7 trước khi ASCT, và được xác định tại ngày 14 trước khi ASCT. Cung cấp tế bào tiêu diệt tự nhiên ba giai đoạn là bằng cách tiêm tĩnh mạch, và theo sau đó là

tổng số sáu lần tiêm IL-2 để hỗ trợ tế bào NK trong cơ thể.

Đo đầu ra sơ cấp là vấn đề bất lợi và độc tính giới hạn liều lượng, cả hai với khung thời gian lên đến 28 ngày. Đo đầu ra thứ cấp là tỷ lệ phản ứng, với khung thời gian lên đến 100 ngày, trong đó phản ứng bao gồm bệnh còn lại tối thiểu.

Quy trình nghiên cứu như sau: thứ nhất, melphalan được cung cấp, tiếp sau đó là ASCT (ngày -5 đến ngày 0), sau đó là cung cấp tế bào tiêu diệt tự nhiên ba giai đoạn lên đến 3 thay đổi mức độ liều theo sau bởi rhIL-2 mỗi ngày khác, từ ngày 0 ngày 13.

Các phương án tương đương

Sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi của các phương án thực hiện cụ thể được mô tả ở đây. Thực vậy, các cải biến khác nhau theo sáng chế cùng với các sửa đổi được mô tả ở đây có thể trở nên rõ ràng với những người có chuyên môn trong lĩnh vực kỹ thuật từ bản mô tả đã nêu và các hình vẽ kèm theo. Các cải biến này có mục đích nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ nội dung và đối với tất cả mục đích ở phạm vi tương tự như từng công bố riêng biệt, sáng chế hoặc đơn sáng chế được chỉ ra một cách cụ thể và độc lập để được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ nội dung cho tất cả các mục đích. Sáng chế trích dẫn các công bố trước ngày nộp đơn sáng chế và không nên hiểu rằng việc trích dẫn này đồng nghĩa với việc thừa nhận rằng sáng chế không có quyền ghi lùi ngày công bố theo sáng chế trước.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp in vitro ức chế sự tăng sinh tế bào đa u tủy bao gồm bước cho tế bào đa u tủy tiếp xúc với nhiều tế bào tiêu diệt tự nhiên, trong đó tế bào tiêu diệt tự nhiên được tạo thành bằng phương pháp bao gồm các bước:

(a) nuôi cấy tế bào gốc tạo máu hoặc các tế bào đầu dòng trong môi trường thứ nhất bao gồm tác nhân huy động tế bào gốc và thrombopoietin (Tpo) để tạo thành quần thể tế bào thứ nhất;

(b) nuôi cấy quần thể tế bào thứ nhất trong môi trường thứ hai bao gồm tác nhân huy động tế bào gốc và interleukin-15 (IL-15), và thiếu Tpo, để tạo thành quần thể tế bào thứ hai; và

(c) nuôi cấy quần thể tế bào thứ hai trong môi trường thứ ba bao gồm IL-2 và IL-5, và thiếu tác nhân huy động tế bào gốc và LMWH, để tạo thành quần thể tế bào thứ ba;

trong đó tác nhân huy động tế bào gốc là chất ức chế thụ thể aryl hydrocacbon, trong đó quần thể tế bào thứ ba bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên là CD56+, CD3-, CD16- hoặc CD16+, và CD94+ hoặc CD94-, trong đó ít nhất 80% tế bào tiêu diệt tự nhiên có thể sống; và

trong đó phương pháp in vitro ức chế này còn bao gồm bước cho tế bào đa u tủy tiếp xúc với IL-2.

2. Phương pháp in vitro theo điểm 1, trong đó tế bào tiêu diệt tự nhiên đã nêu đã được bảo quản lạnh trước bước tiếp xúc đã nêu.