



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

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

(11)



1-0051113

(51)^{2021.01} A61K 31/4985; A61P 35/00; A61K
31/519

(13) B

(21) 1-2022-03367

(22) 30/10/2020

(86) PCT/EP2020/080493 30/10/2020

(87) WO2021/089419 14/05/2021

(30) 62/930,208 04/11/2019 US

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/10/2022 415A

(73) ASTRAZENECA AB (SE)
SE-151 85 Södertälje, Sweden

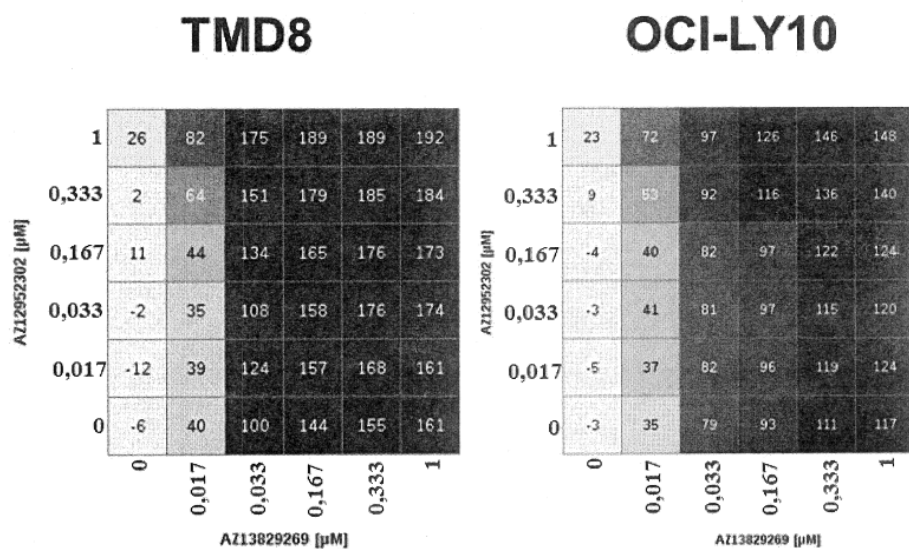
(72) DRY, Hannah (US); WILLIS, Brandon (US); BLOECHER, Andrew (US);
METTETAL, Jerome (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP, DƯỢC PHẨM VÀ KIT CHỨA ACALABRUTINIB VÀ
CAPIVASERTIB ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH ÁC TÍNH TẾ BÀO B

(21) 1-2022-03367

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp, dược phẩm và kit chứa acalabrutinib và caphivasertib.



Bản đồ nhiệt tín hiệu kết hợp đối với tế bào TMD8 và tế bào OCI-LY10

Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp, dược phẩm và kit chứa acalabrutinib và capivasertib.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR) có liên quan trong sinh bệnh học của một số bệnh ác tính tế bào B, bao gồm bệnh u lympho khuếch tán tế bào B lớn khuếch tán, bệnh u lympho nang, bệnh u lympho tế bào vỏ, và bạch cầu thể lympho mạn tính tế bào B. Bruton Tyrosin Kinaza (BTK) là kinaza thiết yếu xuôi dòng của phức truyền tín hiệu BCR. Acalabrutinib (cũng được biết đến là ACP-196 và với tên hóa học là 4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(pyridin-2-yl)benzamid) là chất ức chế BTK cộng hóa trị, chọn lọc mà là thành phần dược phẩm hoạt tính trong sản phẩm thuốc CALQUENCE®. CALQUENCE® được chấp thuận FDA để điều trị cho người trưởng thành với bệnh u lympho tế bào vỏ, bạch cầu thể lympho mạn tính, và bạch cầu thể lympho nhỏ khó chữa hoặc tái phát, và hiện đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị chỉ báo khác, bao gồm tăng đại phân tử globulin Waldenström.

AKT là kinaza protein đặc hiệu serin/threonin mà đóng vai trò chính trong nhiều quy trình tế bào như chuyển hóa glucoza, chết theo chương trình, tăng sinh tế bào, phiên mã, và di bào. Các tế bào động vật có vú biểu hiện ba dạng đồng dạng AKT có liên quan chặt chẽ được mã hóa bởi các gen khác nhau: AKT1 (protein kinaza B α), AKT2 (protein kinaza B β), và AKT3 (protein kinaza B γ). Capivasertib (cũng được biết đến là AZD5363 và với tên hóa học là (S)-4-amino-N-(1-(4-clophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxamid) là chất ức chế chọn lọc của cả ba dạng đồng dạng AKT. Capivasertib hiện đang được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng để sử dụng trong điều trị các bệnh ung thư bao gồm ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt.

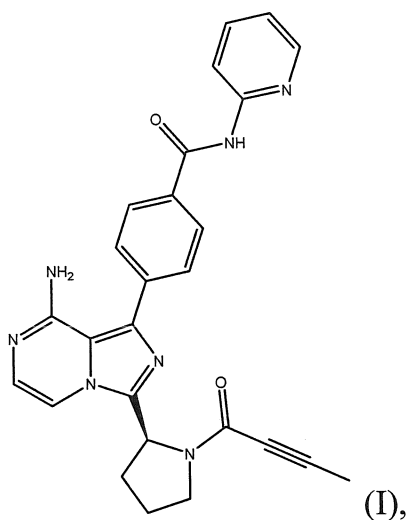
Bệnh u lympho không Hodgkin đại diện cho một loạt các bệnh phát sinh do các tế bào bạch huyết bị “đông cứng” ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Mặc dù sự hiểu biết

về sinh học và di truyền về bệnh u lympho không Hodgkin đã tăng lên trong những năm gần đây, nhưng có rất ít liệu pháp điều trị có tác động hoặc điều trị được xuất hiện để điều trị bệnh u lympho không Hodgkin tái phát/khó chữa hoặc xâm thực. Hiện vẫn còn một nhu cầu y tế cao chưa được đáp ứng do tỷ lệ mắc và tử vong liên quan đến bệnh u lympho không Hodgkin và một số lựa chọn điều trị hiệu quả.

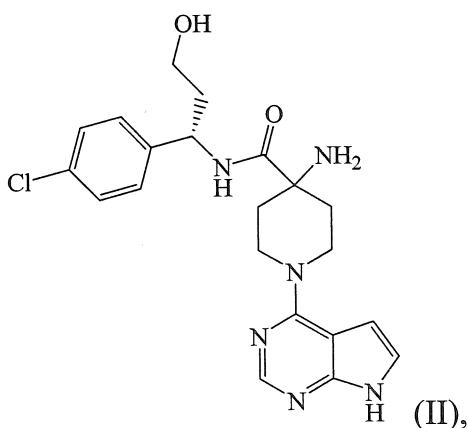
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện thấy rằng được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib có thể cung cấp lựa chọn điều trị hiệu quả để điều trị bệnh ác tính tế bào B như bệnh u lympho không Hodgkin, cụ thể là trong điều trị bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) như được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên, trong đó được phẩm kết hợp này chứa hợp chất có công thức I:

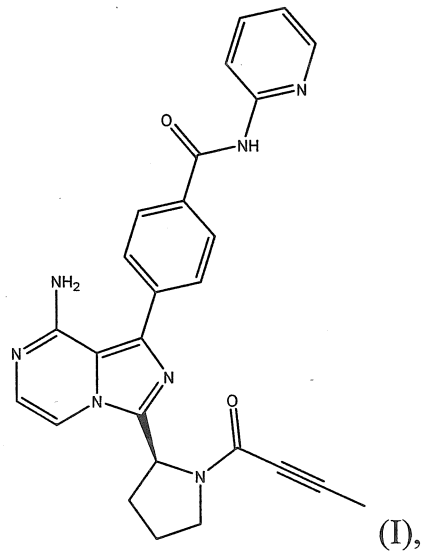


hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức II:

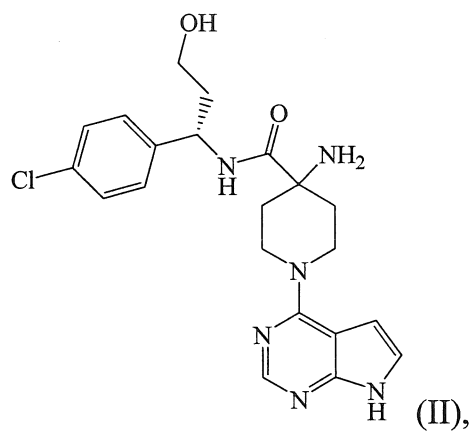


hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ác tính tế bào B ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng thứ nhất của hợp chất có công thức I:



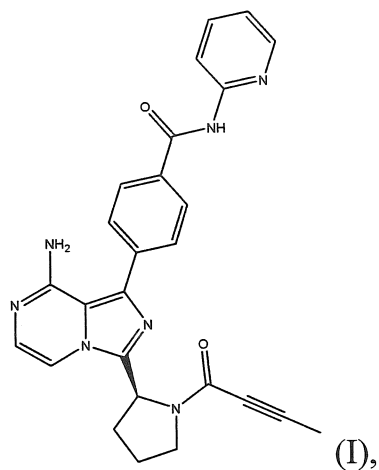
hoặc muối được dụng của nó, và lượng thứ hai của hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó lượng thứ nhất và lượng thứ hai cùng nhau bao gồm lượng hữu hiệu điều trị.

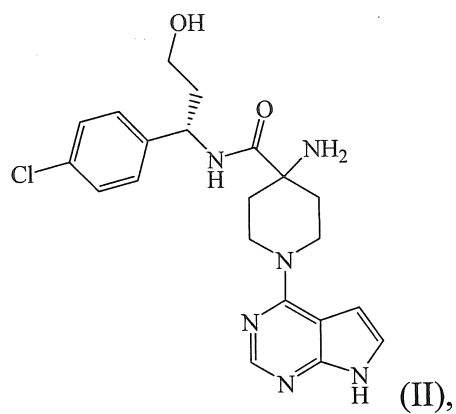
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa:

hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó;

hợp chất có công thức II:

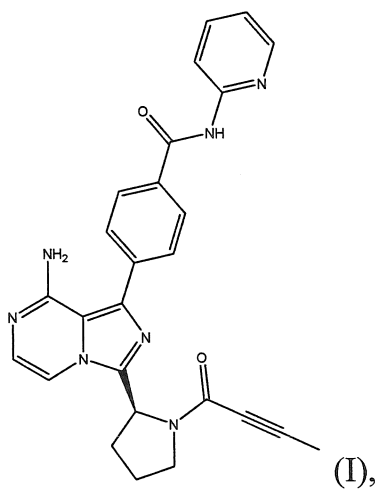


hoặc muối được dụng của nó; và

chất mang được dụng.

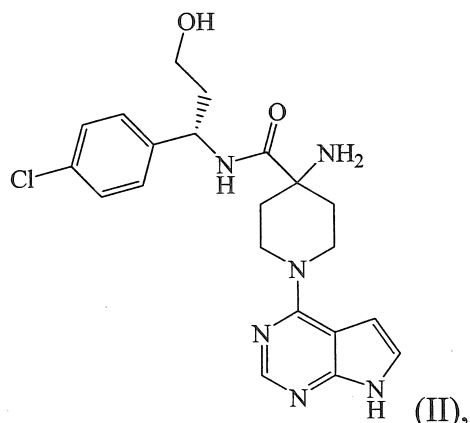
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit chứa:

hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và

hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ là hình vẽ thể hiện bản đồ nhiệt tín hiệu kết hợp (% ức chế tín hiệu tăng trưởng) đối với các tế bào TMD8 và các tế bào OCI-LY10 sau khi điều trị bằng được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trong 72 giờ.

Fig.2 là hình vẽ thể hiện các vết thấm tách Western đối với các tế bào TMD8 và các tế bào OCI-LY10 sau khi điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trong 2 giờ hoặc 24 giờ.

Fig.3 là hình vẽ thể hiện hiệu quả điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib đối với thể tích khối u trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người.

Fig.4 là hình vẽ thể hiện mức độ hấp thu dược chất ở trạng thái ổn định đối với acalabrutinib và capivasertib trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người sau khi điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib.

Fig.5 là hình vẽ thể hiện hiệu quả điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib đối với khối lượng cơ thể trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người.

Fig.6 là hình vẽ thể hiện hiệu quả điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trên thể tích khối u trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL OCI-ly10 của người.

Fig.7 là hình vẽ thể hiện hiệu quả điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib đối với khối lượng cơ thể trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL OCI-ly10 của người.

Fig.8 là hình vẽ thể hiện hiệu quả điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib đối với thời gian sống sót trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL TMD8-luc2 của người lan tỏa.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “được phẩm kết hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên của hai hoặc nhiều được chất. Theo một khía cạnh, “được phẩm kết hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời (ví dụ, bước sử dụng cả hai được chất dưới dạng liều sử dụng đơn). Theo một khía cạnh khác, “được phẩm kết hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được phẩm kết hợp để sử dụng riêng biệt (ví dụ, bước sử dụng cả hai được chất dưới các dạng liều sử dụng riêng biệt, nhưng gần như cùng lúc). Theo khía cạnh khác của sáng chế, thuật ngữ “được phẩm kết hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được phẩm kết hợp để sử dụng luân phiên (ví dụ, khi được chất thứ nhất được sử dụng, tiếp theo bởi khoảng chờ, tiếp theo bởi bước sử dụng được chất thứ hai hoặc được chất khác). Khi bước sử dụng là lần lượt hoặc riêng biệt, khoảng chờ khi sử dụng thành phần sau không nên quá dài cũng như quá ngắn, để không làm mất lợi ích của được phẩm kết hợp.

Thuật ngữ “sử dụng chung”, “kết hợp với”, “đồng thời” và “cùng lúc”, như được sử dụng ở đây, bao gồm bước sử dụng hai hoặc nhiều thành phần được phẩm hoạt tính cho đối tượng và bao gồm bước sử dụng đồng thời trong các chế phẩm riêng biệt, bước

sử dụng ở các lần khác nhau trong các chế phẩm riêng biệt, hoặc bước sử dụng trong chế phẩm trong đó hai hoặc nhiều thành phần được phẩm hoạt tính có mặt.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất hoặc được phẩm kết hợp chứa các hợp chất như được mô tả ở đây nhưng đủ để tác động ứng dụng dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc điều trị bệnh. Lượng hữu hiệu điều trị có thể thay đổi tùy thuộc vào ứng dụng dự kiến (*in vitro* hoặc *in vivo*), hoặc đối tượng và tình trạng bệnh đang được điều trị (ví dụ, cân nặng, tuổi và giới tính của đối tượng), mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, cách thức sử dụng, v.v. mà có thể dễ dàng được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Thuật ngữ này cũng áp dụng cho liều mà sẽ tạo ra đáp ứng cụ thể trong các tế bào đích (ví dụ, sự giảm kết dính tiểu cầu và/hoặc sự di bào). Liều cụ thể sẽ thay đổi tùy thuộc vào các hợp chất cụ thể được chọn, chế độ sử dụng thuốc cần được tuân theo, việc liệu hợp chất có được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác hay không, thời điểm sử dụng, mô mà nó được sử dụng và hệ thống phân phối vật lý trong đó hợp chất được mang.

Thuật ngữ “hiệu quả điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích dự phòng. Tác dụng dự phòng bao gồm trì hoãn hoặc loại bỏ sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng, trì hoãn hoặc loại bỏ sự khởi phát của các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng, làm chậm, ngăn chặn hoặc đảo ngược sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng, hoặc bất kỳ được phẩm kết hợp nào của chúng.

Thuật ngữ “điều trị”, “đang điều trị” và “việc điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc ít nhất một phần giảm bớt, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, như các bệnh ác tính tế bào B. Thuật ngữ “việc điều trị các bệnh ác tính tế bào B” bao gồm cả phương pháp điều trị *in vitro* và *in vivo*, bao gồm ở các động vật máu nóng như người. Hiệu quả điều trị các bệnh ác tính tế bào B có thể được đánh giá theo nhiều cách khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở: ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư (bao gồm việc đảo ngược sự phát triển của ung thư); thúc đẩy quá trình chết của tế bào ung thư (ví dụ, bằng cách thúc đẩy việc chết theo chương trình hoặc cơ chế chết khác của tế bào); cải thiện các triệu chứng; thời gian đáp ứng với việc điều trị; làm chậm tiến triển của bệnh; và kéo dài thời gian sống sót. Các việc điều trị cũng có thể được đánh giá dựa trên bản chất và mức độ của các tác dụng phụ liên quan đến việc điều

trị. Hơn nữa, hiệu quả có thể được đánh giá dựa trên các đánh dấu sinh học, như các mức độ biểu hiện hoặc việc phosphoryl hóa của các protein được biết là có liên quan đến các hiện tượng sinh học cụ thể. Các đánh giá khác về hiệu quả là đã được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Thuật ngữ “QD” có nghĩa là sử dụng hàng ngày, một lần một ngày hoặc một lần mỗi ngày.

Thuật ngữ “BID” có nghĩa là sử dụng hai lần mỗi ngày, hai lần một ngày, hoặc hai lần mỗi ngày.

Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các muối có nguồn gốc từ các loại ion đối hữu cơ và vô cơ khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các muối bổ sung axit được dụng có thể được tạo thành với các axit vô cơ và các axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ đó các muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric. Các axit hữu cơ mà từ đó các muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit salicylic. Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Các bazơ vô cơ mà từ đó các muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, natri, kali, liti, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan và nhôm. Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin mạch vòng và nhựa trao đổi ion cơ bản. Các ví dụ bao gồm isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” hoặc “tá được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bất kỳ và toàn bộ các dung môi, môi trường phân tán, các chất phủ, các chất kháng khuẩn và chống nấm, các chất làm chậm hấp thu đẳng trương và hấp thụ, các thành phần trợ. Bước sử dụng các chất mang được dụng hoặc các tá được dụng như vậy cho các thành phần được phẩm hoạt tính là đã được biết trong lĩnh vực. Ngoại trừ trong chừng mực bất kỳ chất mang được dụng hoặc tá được dụng thông thường nào không tương thích với thành phần được phẩm hoạt tính, bước sử dụng nó trong các chế phẩm điều trị theo sáng chế được dự tính. Các thành phần được phẩm hoạt tính bổ sung,

như các thuốc khác, cũng có thể được kết hợp vào các chế phẩm và phương pháp được mô tả.

Khi các khoảng được sử dụng ở đây để mô tả, ví dụ, các lượng liều sử dụng, toàn bộ các được phẩm kết hợp hoặc các được phẩm kết hợp con của các khoảng và các phương án cụ thể trong đó đều được dự định được bao gồm.

Bước sử dụng thuật ngữ “khoảng” khi đề cập đến một số hoặc một phạm vi số có nghĩa là số hoặc phạm vi số được đề cập là một giá trị gần đúng trong phạm vi biến thiên thực nghiệm (hoặc trong sai số thực nghiệm thống kê), vì vậy số hoặc phạm vi số có thể thay đổi. Sự thay đổi thường là từ 0% đến 15%, tốt hơn nếu từ 0% đến 10%, tốt hơn nữa là từ 0% đến 5% của số hoặc phạm vi số đã nêu.

Trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác, các thuật ngữ “bao gồm”, “gồm” và “bao gồm có” được sử dụng trên cơ sở và sự hiểu biết rõ ràng rằng chúng phải được giải thích một cách toàn diện, thay vì riêng biệt, và chủ đơn dự định mỗi trong số các từ đó sẽ được diễn dịch như vậy trong việc xây dựng bằng sáng chế này, bao gồm các yêu cầu bảo hộ bên dưới.

Như được sử dụng trong đơn này, lượng hợp chất được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của hợp chất đó ở dạng cơ sở tự do của nó.

Các ký hiệu viết tắt được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây có ý nghĩa được chỉ ra trong bảng đó.

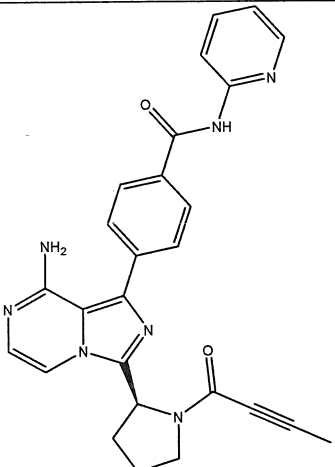
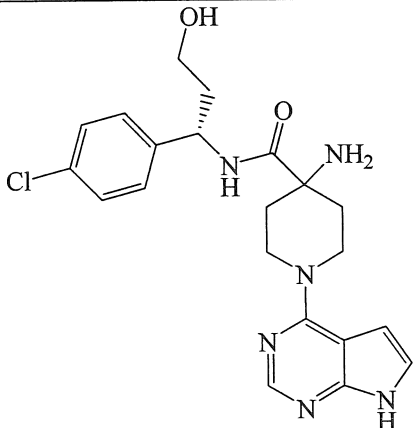
Bảng 1

Ký hiệu viết tắt	Ý nghĩa
ABC	Tế bào B được hoạt hóa
ABC DLBCL	Bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa
AKT	Protein Kinaza B
BCR	Thụ thể kháng nguyên tế bào B
BKT	Bruton Tyrosin Kinaza
CR	Đáp ứng hoàn toàn
DLBCL	U tế bào B lớn khuếch tán
DLT	Độc tính giới hạn liều
DMSO	Dimetyl Sulfoxit
DOR	Khoảng thời gian đáp ứng
FDA	Quản lý Thực phẩm và thuốc Mỹ
GCB	Tế bào B trung tâm phôi
GCB DLBCL	U tế bào B lớn khuếch tán tế bào B trung tâm phôi
MC	Metyl Xenluloza
mg	Miligam
mg/kg	Miligam/Kg

μl	Microlit
μM	Micromol
NHL	Bệnh u lympho không Hodgkin
nM	Nanomol
ORR	Tỷ lệ đáp ứng tổng (CR + PR),
OS	Lượng sống sót tổng
PDX	Mảng ghép khác loài có nguồn gốc bệnh nhân
PFS	Lượng sống sót không có tiến triển
PK	(Các) dược động học
PTEN	Phosphatase và Tensin Homolog Protein
R/R	Tái phát/khó chữa
SCID	Thiết hụt miễn dịch kết hợp nghiêm trọng
SDS	Natri Dodexyl Sulfat
S6	Ribosomal protein S6
TGI	Ức chế sự phát triển khối u

Để rõ ràng, Bảng 2 dưới đây tóm tắt ký hiệu định danh hợp chất, tên hóa học và công thức cấu tạo được sử dụng thay thế cho nhau trong suốt bản mô tả này liên quan đến mỗi hợp chất được thảo luận.

Bảng 2

Ký hiệu định danh hợp chất	Tên	Công thức cấu tạo
Hợp chất I	4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-ynoyl)-pyrrolidin-2-yl]-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(pyridin-2-yl)benzamid (nghĩa là, ACP196, AZ13829269, hoặc acalabrutinib)	
Hợp chất II	(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxamid (nghĩa là, AZD5363, AZ12952302, hoặc capivasertib)	

II. Dược phẩm kết hợp, phương pháp điều trị, và sử dụng

Sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp và các phương pháp tương ứng để điều trị bệnh ác tính tế bào B, bao gồm các bệnh u lympho không Hodgkin như bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bao gồm bước sử dụng được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, cho đối tượng cần điều trị, cụ thể là đối tượng là người cần điều trị, để điều trị bệnh ác tính tế bào B.

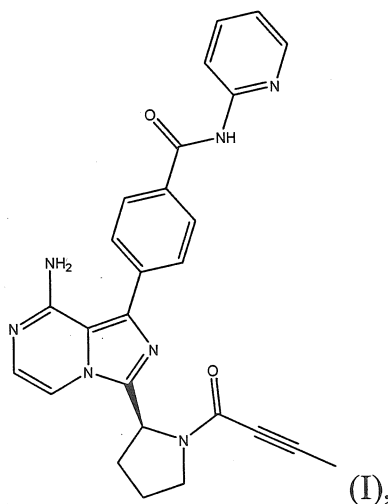
Đã được phát hiện rằng các được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, có thể có hiệu quả hơn so với mỗi chất riêng lẻ trong điều trị các bệnh ác tính tế bào B. Theo một số phương án, các được phẩm kết hợp và các phương pháp điều trị được thảo luận dưới đây thể hiện các tác dụng hiệp đồng mà có thể tạo nên hiệu quả lớn hơn, các tác dụng phụ được giảm, bước sử dụng ít thành phần được phẩm hoạt tính hơn để đạt được kết quả lâm sàng đã cho, hoặc các tác dụng hiệp đồng khác. Các được phẩm kết hợp như vậy có thể mang lại hiệu quả được tăng cường, ví dụ, thúc đẩy sự chết của tế bào ung thư, ức chế sự phát triển của ung thư (ví dụ, ức chế sự gia tăng khối lượng khối u) và/hoặc tăng khoảng thời gian đáp ứng.

Như được phản ánh trong các kết quả nghiên cứu được mô tả sau trong các Ví dụ, được phẩm kết hợp chứa capivasertib và acalabrutinib có hoạt động rộng hơn và lớn hơn trong bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán so với mỗi chất riêng lẻ. Acalabrutinib đã cho thấy hoạt động của được chất đơn lẻ trong một số dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán, cụ thể là những dòng được phân loại là phân loại tế bào B được hoạt hóa (ABC). Ngược lại, capivasertib đã cho thấy hoạt động của được chất đơn lẻ trong một số dòng tế bào tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán, cụ thể là những dòng được phân loại là phân loại tế bào B trung tâm mầm (GCB) và bị mất PTEN. Kết hợp của capivasertib và acalabrutinib, tuy nhiên, đã cho thấy hoạt tính rộng hơn hoặc lớn hơn so với mỗi chất riêng lẻ, ví dụ, trong mô hình mảnh ghép khác loài của DLBCL sử dụng dòng tế bào TMD8, là loại phụ tế bào B (ABC) được hoạt hóa mà không bị thiếu hụt PTEN. Hoạt tính như vậy đối với được phẩm kết hợp không thể được giải thích đơn giản bằng cách cộng các hoạt tính được chất đơn lẻ của capivasertib và acalabrutinib.

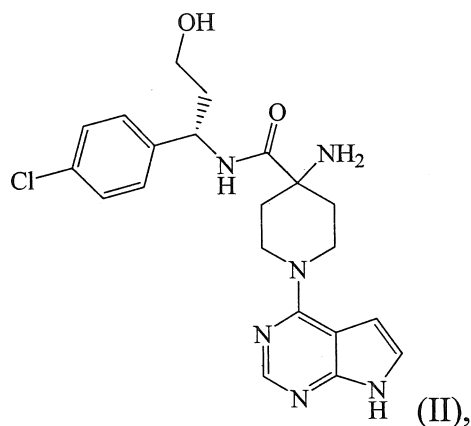
Mặc dù bản mô tả này chủ yếu thảo luận về các được phẩm kết hợp acalabrutinib và capivasertib, được phẩm kết hợp và các phương pháp điều trị bao gồm bước sử dụng

của các chất điều trị bổ sung (các dược phẩm kết hợp ba, v.v.) để tăng cường hơn nữa việc điều trị cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên, trong đó dược phẩm kết hợp này chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức II:

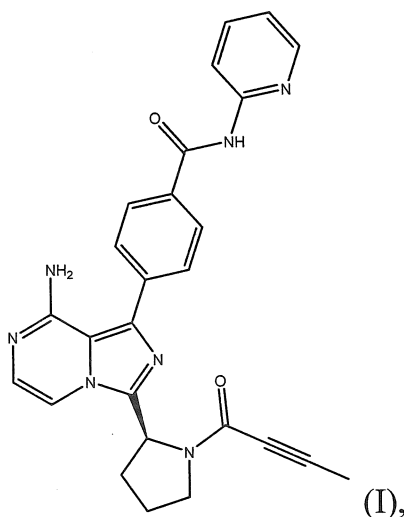


hoặc muối được dụng của chúng.

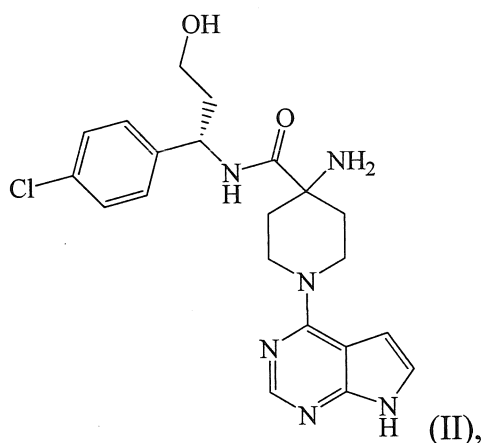
Hợp chất có công thức (I) còn được biết đến với Tên quốc tế không độc quyền là acalabrutinib. WO2013/010868 bộc lộ acalabrutinib (Ví dụ 6) và phương pháp tổng hợp acalabrutinib. Phương pháp tổng hợp acalabrutinib cũng được mô tả trong PCT/EP2019/072991 được nộp vào 28/08/2019. WO2013/010868 và PCT/EP2019/072991, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Hợp chất có công thức (II) còn được biết đến với Tên quốc tế không độc quyền là capivasertib. WO2009/047563, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn, bộc lộ capivasertib (Ví dụ 9) và phương pháp tổng hợp capivasertib.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ác tính tế bào B ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng thứ nhất của hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và lượng thứ hai của hợp chất có công thức II:

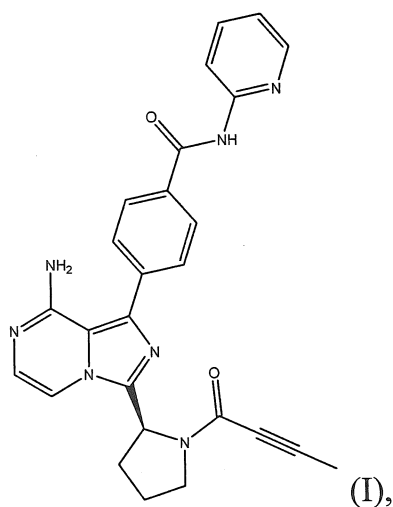


hoặc muối được dụng của nó, trong đó lượng thứ nhất và lượng thứ hai cùng nhau bao gồm lượng hữu hiệu điều trị. Theo một khía cạnh khác, lượng thứ nhất và lượng thứ hai cùng nhau bao gồm lượng hiệp đồng để điều trị bệnh ác tính tế bào B.

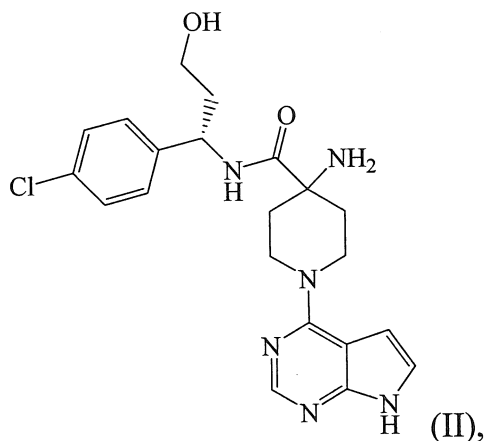
Theo một số phương án, đối tượng này là động vật có vú. Theo một khía cạnh, đối tượng là động vật đồng hành. Theo một khía cạnh khác, đối tượng là chó, mèo, hoặc ngựa. Theo khía cạnh ưu tiên, đối tượng là người.

Theo một số phương án, acalabrutinib và/hoặc capivasertib được sử dụng ở dạng không phải muối của chúng (nghĩa là, các dạng bazơ tự do). Theo các phương án khác, acalabrutinib và/hoặc capivasertib được sử dụng ở các dạng muối được dụng của chúng. Theo các phương án khác, một trong số acalabrutinib và capivasertib được sử dụng ở dạng không phải muối và chất còn lại trong số acalabrutinib và capivasertib được sử dụng ở dạng muối được dụng.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng được phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức I:

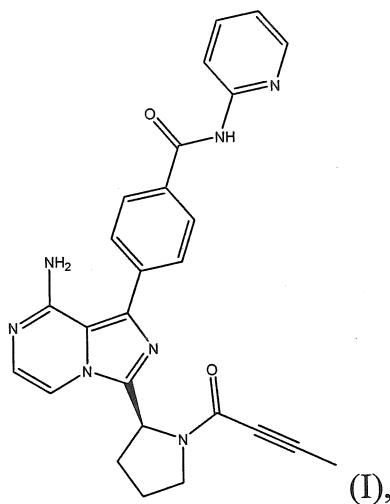


hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức II:

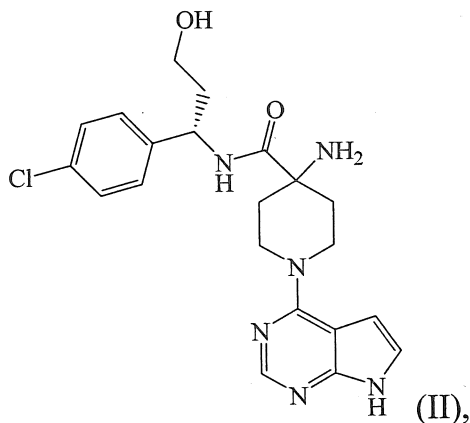


hoặc muối được dụng của nó, để điều trị bệnh ác tính tế bào B.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng được phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ác tính tế bào B.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho xâm thực.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho không Hodgkin.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B được lựa chọn từ nhóm bao gồm bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào B, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào B trưởng thành, và bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh u lympho tế bào vò; bệnh u lympho nang; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán de novo; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được biến đổi; bệnh u lympho tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán ở da nguyên phát; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán ở da nguyên phát kiểu chân; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán dương tính virus Epstein-Barr; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán

được kết hợp với viêm mạn tính; bệnh u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát; bệnh u lympho tế bào B lớn nội mạch; bệnh u lympho tế bào B lớn dương tính kinaza bệnh u lympho thoái biến (ALK+); và bệnh u lympho tế bào B mức cao có đột biến chuyển vị của MYC và BCL2 hoặc của BCL6 và MYC.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán de novo; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được biến đổi; bệnh u lympho tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán ở da nguyên phát; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán ở da nguyên phát kiểu chân; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán dương tính virus Epstein-Barr; bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được kết hợp với viêm mạn tính; bệnh u lympho tế bào B lớn trung thất nguyên phát; bệnh u lympho tế bào B lớn nội mạch; bệnh u lympho tế bào B lớn dương tính kinaza bệnh u lympho thoái biến (ALK+); và bệnh u lympho tế bào B mức cao có đột biến chuyển vị của MYC và BCL2 hoặc của BCL6 và MYC.

Theo một số phương án, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán. Theo một khía cạnh, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán de novo, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tái phát/khó chữa, và bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được biến đổi.

Theo một số phương án, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán de novo.

Theo một số phương án, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tái phát/khó chữa.

Theo một số phương án, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được biến đổi. Theo một khía cạnh, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được biến đổi là hội chứng Richter.

Theo một số phương án, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được lựa chọn từ nhóm bao gồm các typ phụ của bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B trung tâm mầm và bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa. Theo một khía cạnh, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh

u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B trung tâm mầm tái phát/khó chữa và bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa tái phát/khó chữa.

Theo một số phương án, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa. Theo một khía cạnh, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa tái phát/khó chữa.

Chẩn đoán bệnh ác tính tế bào B cụ thể mà đối tượng mắc phải có thể được thực hiện theo thực hành lâm sàng được chấp nhận. Xem, ví dụ, các hướng dẫn phân loại năm 2016 do Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) thiết lập đối với u bạch huyết, hoặc các hướng dẫn phân loại của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) đối với bệnh u lympho không Hodgkin.

Theo một số phương án, đối tượng là người trước đây đã được nhận ít nhất một liệu pháp miễn dịch hóa trị trước cho bệnh ác tính tế bào B. Theo một khía cạnh, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán. Theo một khía cạnh khác, liệu pháp miễn dịch hóa trị trước đó bao gồm việc điều trị với rituximab, xyclophosphamit, doxorubicin, vincristin, và prednison (nghĩa là, R-CHOP).

III. Các liệu sử dụng kết hợp và các phác đồ liều

Lượng của acalabrutinib và capivasertib được sử dụng cho đối tượng sẽ phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng, tỷ lệ sử dụng, sự sắp đặt của các hợp chất, và quyết định của bác sĩ kê đơn. Theo các phương án khác nhau được mô tả dưới đây và trong suốt bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, “acalabrutinib” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bazơ tự do acalabrutinib hoặc muối được dụng của nó; “capivasertib” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bazơ tự do capivasertib hoặc muối được dụng của nó; và lượng của acalabrutinib hoặc capivasertib mỗi liều được ghi là dựa vào lượng của bazơ tự do acalabrutinib hoặc bazơ tự do capivasertib, một cách tương ứng.

Lượng hữu hiệu của dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib có thể được sử dụng đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên, và trong hoặc các liều đơn hoặc các liều đa, bởi bất kỳ trong số các chế độ được chấp nhận của bước sử dụng của các chất có các cách sử dụng tương tự, bao gồm các tuyến trực tràng, má, trong mũi và qua da, bằng

cách tiêm động mạch, tiêm tĩnh mạch, đường tiêu hóa, tiêm bắp, tiêm dưới da, uống, tại chỗ, hoặc dưới dạng thuốc hít. Theo các phương án ưu tiên, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng qua đường miệng cho đối tượng là người.

Theo một số phương án, acalabrutinib và capivasertib được sử dụng một cách đồng thời cho đối tượng.

Theo một số phương án, acalabrutinib và capivasertib được sử dụng một cách riêng biệt cho đối tượng.

Theo một số phương án, acalabrutinib và capivasertib được sử dụng một cách lần lượt cho đối tượng.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng trước khi capivasertib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng ít nhất 2 giờ, ít nhất 4 giờ, ít nhất 6 giờ, ít nhất 8 giờ, ít nhất 12 giờ, ít nhất 16 giờ, ít nhất 24 giờ, hoặc ít nhất 48 giờ trước khi capivasertib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng không nhiều hơn 2 giờ, không nhiều hơn 4 giờ, không nhiều hơn 6 giờ, không nhiều hơn 8 giờ, không nhiều hơn 12 giờ, không nhiều hơn 16 giờ, không nhiều hơn 24 giờ, hoặc không nhiều hơn 48 giờ trước khi capivasertib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng từ 2 đến 4 giờ trước; từ 4 đến 6 giờ trước; từ 6 đến 8 giờ trước; từ 8 đến 12 giờ trước; từ 12 đến 16 giờ trước; từ 16 đến 24 giờ trước; từ 20 đến 28 giờ trước; hoặc từ 24 đến 48 giờ trước khi capivasertib được sử dụng trong chu trình liều.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng trước khi acalabrutinib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng ít nhất 2 giờ, ít nhất 4 giờ, ít nhất 6 giờ, ít nhất 8 giờ, ít nhất 12 giờ, ít nhất 16 giờ, ít nhất 24 giờ, hoặc ít nhất 48 giờ trước khi acalabrutinib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng không nhiều hơn 2 giờ, không nhiều hơn 4 giờ, không nhiều hơn 6 giờ, không nhiều hơn 8 giờ, không nhiều hơn 12 giờ, không nhiều hơn 16 giờ, không nhiều hơn 24 giờ, hoặc không nhiều hơn 48 giờ trước khi acalabrutinib được sử dụng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng từ 2 đến 4 giờ trước; từ 4 đến 6 giờ trước; từ 6 đến 8 giờ trước; từ 8 đến 12 giờ trước; từ 12 đến 16 giờ trước; từ 16 đến 24 giờ trước; từ 20 đến 28 giờ trước; hoặc từ 24 đến 48 giờ trước khi acalabrutinib được sử dụng trong chu trình liều.

A. Các liều sử dụng acalabrutinib và các phác đồ liều

Trong các được phẩm kết hợp với capivasertib, acalabrutinib thường được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 50mg đến 400mg. Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 50mg đến 350mg. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 50mg đến 300mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 50mg đến 250mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 75mg đến 225mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 100mg đến 200mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 75mg đến 125mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 175mg đến 225mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày là khoảng 100mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày là khoảng 200mg. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày là khoảng 400mg.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng cho đối tượng một lần mỗi ngày (QD). Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 400mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 350mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 300mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 250mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 75mg đến 225mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 200mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 75mg đến 125mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 175mg đến 225mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 200mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib trước tiên được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 200mg một lần mỗi ngày và liều sử dụng acalabrutinib sau

đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng cho đối tượng hai lần mỗi ngày (BID). Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 25mg đến 200mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 25mg đến 150mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 125mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 90mg đến 110mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 95mg đến 105mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib trước tiên được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày và liều sử dụng acalabrutinib sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng ở liều sử dụng là khoảng 200mg hai lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục. Lịch trình liều liên tục không bao gồm ngày nghỉ trong suốt chu trình liều. Ví dụ, trong chu trình liều bảy ngày, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục sẽ được cho vào các ngày một, hai, ba, bốn, năm, sáu, và bảy. Chu trình liều sau đó được lặp lại cho số lượng chu trình mong muốn. Theo một khía cạnh, ví dụ, acalabrutinib được sử dụng trong nhiều hơn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, hoặc 56 ngày. Theo một khía cạnh, chu trình liều là 28 ngày. Bước sử dụng của acalabrutinib và việc lặp lại của chu trình liều có thể tiếp tục miễn là có thể dung nạp và có lợi cho đối tượng.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng cho đối tượng theo lịch trình liều ngắt quãng. Ngược với lịch trình liều liên tục, lịch trình liều ngắt quãng có thể bao gồm các ngày nghỉ liều sử dụng. Ví dụ, acalabrutinib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều bảy ngày có thể được cho vào ngày một và hai, nhưng không được cho vào ngày ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy. Chu trình liều sau đó được lặp lại. Minh họa này có thể được gọi là lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ, trong đó acalabrutinib được cho trong hai ngày tiếp theo sau bởi năm ngày nghỉ. Tương tự như vậy, acalabrutinib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều bảy ngày có thể được cho vào ngày một, hai, ba, và

bốn, nhưng không được cho vào ngày năm, sáu, hoặc bảy. Chu trình liều sau đó được lặp lại. Minh họa này có thể được gọi là lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ, trong đó acalabrutinib được cho trong bốn ngày tiếp theo sau bởi ba ngày nghỉ.

B. Các liều sử dụng capivasertib và các phác đồ liều

Trong các được phẩm kết hợp với acalabrutinib, capivasertib thường được sử dụng cho đối tượng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 100mg đến 1600mg. Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 150mg đến 1500mg. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 200mg đến 1400mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 300mg đến 1300mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 400mg đến 1200mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 500mg đến 1100mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng hàng ngày từ khoảng 600mg đến 1000mg.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng cho đối tượng một lần mỗi ngày (QD). Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 1000mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 150mg đến 900mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 850mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 250mg đến 800mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 750mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 350mg đến 700mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 400mg đến 650mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng cho đối tượng hai lần mỗi ngày (BID). Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 50mg đến 900mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 875mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 850mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng ở liều sử dụng từ khoảng 250mg

22

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục. Theo một khía cạnh, ví dụ, capivasertib được sử dụng trong nhiều hơn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, hoặc 56 ngày. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là 28 ngày. Bước sử dụng của capivasertib và việc lặp lại của chu trình liều có thể tiếp tục miễn là có thể dung nạp và có lợi cho đối tượng.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày (QD) theo lịch trình liều liên tục. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 150mg đến 875mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 175mg đến 850mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 825mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 225mg đến 800mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 250mg đến 750mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 275mg đến 700mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 650mg.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng hai lần mỗi ngày (BID) theo lịch trình liều liên tục. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 800mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 150mg đến 750mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 700mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 225mg đến 650mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 250mg đến 650mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 600mg hai lần mỗi

24

khoảng 720mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng là khoảng 760mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều liên tục ở liều sử dụng là khoảng 800mg hai lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng cho đối tượng theo lịch trình liều ngắt quãng. Bước sử dụng capivasertib theo lịch trình liều ngắt quãng có thể, ví dụ, có hiệu quả và/hoặc khả năng dung nạp lớn hơn so với theo lịch trình liều liên tục. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 1 ngày sử dụng/6 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong một ngày tiếp theo sau bởi sáu ngày nghỉ). Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong hai ngày tiếp theo sau bởi năm ngày nghỉ). Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 3 ngày sử dụng/4 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong ba ngày tiếp theo sau bởi bốn ngày nghỉ). Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong bốn ngày tiếp theo sau bởi ba ngày nghỉ). Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong năm ngày tiếp theo sau bởi hai ngày nghỉ). Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 6 ngày sử dụng/1 ngày nghỉ (nghĩa là, capivasertib được sử dụng trong sáu ngày tiếp theo sau bởi một ngày nghỉ).

Chu trình liều của các phương án như vậy sau đó được lặp lại miễn là có thể dung nạp và có lợi cho đối tượng. Theo một số phương án, chu trình liều là 7 ngày. Theo một khía cạnh, chu trình liều là 14 ngày. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là 21 ngày. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là 28 ngày. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là hai tháng. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là sáu tháng. Theo một khía cạnh khác, chu trình liều là một năm.

Theo một số phương án, chu trình liều là 28 ngày, nhưng capivasertib không được đồng sử dụng cho đối tượng trong suốt bốn tuần của chu trình liều (nghĩa là, có ngày nghỉ thuốc capivasertib trong suốt tuần cuối cùng của chu trình liều).

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày (QD) theo lịch trình liều ngắt quãng. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 150mg đến 850mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 175mg đến 800mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 750mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 225mg đến 725mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 250mg đến 700mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 275mg đến 675mg. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 650mg.

Theo một số phương án, capivasertib được sử dụng hai lần mỗi ngày (BID) theo lịch trình liều ngắt quãng. Theo một khía cạnh, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 100mg đến 800mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 150mg đến 750mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 700mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 225mg đến 675mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 250mg đến 650mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 625mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 200mg đến 300mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 300mg đến 400mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều ngắt quãng ở liều sử dụng từ khoảng 400mg đến 500mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, capivasertib được sử dụng theo lịch trình liều

C. Các ví dụ minh họa

Theo một số phương án, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng trong chu trình liều, và lượng của acalabrutinib được sử dụng nằm trong khoảng từ 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng trong chu trình liều, và lượng của acalabrutinib được sử dụng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng trong chu trình liều, và lượng của acalabrutinib được sử dụng nằm trong khoảng từ 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng trong chu trình liều, và lượng của acalabrutinib được sử dụng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 1 ngày sử dụng/6 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều

ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 1 ngày sử dụng/6 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 1 ngày sử dụng/6 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 1 ngày sử dụng/6 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 3 ngày sử dụng/4 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 3 ngày sử dụng/4 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua

đường miệng theo lịch trình 3 ngày sử dụng/4 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 3 ngày sử dụng/4 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần hàng ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trình liều là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến liều sử dụng là khoảng 100mg một lần hàng ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng với lượng là 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ trong chu trình liều. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 5 ngày sử dụng/2 ngày

ngiht trong chu trnh liiu, lng của acalabrutinib đợc sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trnh liiu là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và lng của acalabrutinib đợc sử dụng sau đó đợc giảm trong suốt chu trnh liiu đến liiu sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib đợc sử dụng liiu liên tục và capivasertib đợc sử dụng liiu ngắt quãng theo lịch trnh 6 ngày sử dụng/1 ngày nghỉ trong chu trnh liiu. Theo một khía cạnh, acalabrutinib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng với lng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày và capivasertib đợc sử dụng liiu ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trnh 6 ngày sử dụng/1 ngày nghỉ trong chu trnh liiu. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng với lng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày và capivasertib đợc sử dụng liiu ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trnh 6 ngày sử dụng/1 ngày nghỉ trong chu trnh liiu. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng và capivasertib đợc sử dụng liiu ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trnh 6 ngày sử dụng/1 ngày nghỉ trong chu trnh liiu, lng của acalabrutinib đợc sử dụng ban đầu tại lúc bắt đầu của chu trnh liiu là khoảng mg hai lần mỗi ngày, và lng của acalabrutinib đợc sử dụng sau đó đợc giảm trong suốt chu trnh liiu đến liiu sử dụng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, cả acalabrutinib và capivasertib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng trong chu trnh liiu, lng của acalabrutinib đợc sử dụng hàng ngày là khoảng 75mg đến 225mg, và lng của capivasertib đợc sử dụng hàng ngày là khoảng 100mg đến 1600mg. Theo một khía cạnh, cả acalabrutinib và capivasertib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng trong chu trnh liiu, acalabrutinib đợc sử dụng một lần mỗi ngày với lng là khoảng 75mg đến 225mg, và capivasertib đợc sử dụng một lần mỗi ngày với lng khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng trong chu trnh liiu, acalabrutinib đợc sử dụng với lng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib đợc sử dụng với lng là khoảng 150mg đến 850mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib đợc sử dụng liiu liên tục qua đường miệng trong chu trnh liiu, acalabrutinib đợc sử dụng với lng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib đợc sử dụng với lng là khoảng 200mg đến

800mg hai lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, cả acalabrutinib và capivasertib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng trong chu trình liều, acalabrutinib trước tiên được sử dụng tại lúc bắt đầu của chu trình liều với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến lượng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng hàng ngày là khoảng 75mg đến 225mg, và lượng của capivasertib được sử dụng là khoảng 100mg đến 1600mg vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng một lần mỗi ngày với lượng là khoảng 75mg đến 225mg, và capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày với lượng khoảng 100mg đến 900mg vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 150mg đến 850mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng trong chu trình liều, acalabrutinib trước tiên được sử dụng tại lúc bắt đầu của chu trình liều với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến lượng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng hàng ngày là khoảng 75mg đến 225mg, và lượng của capivasertib được sử dụng là khoảng 100mg đến 1600mg vào mỗi ngày sử

dụng. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng một lần mỗi ngày với lượng là khoảng 75mg đến 225mg, và capivasertib được sử dụng một lần mỗi ngày với lượng khoảng 100mg đến 900mg vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 150mg đến 850mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib trước tiên được sử dụng tại lúc bắt đầu của chu trình liều với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến lượng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 250mg đến 350mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 350mg đến 450mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch

trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 450mg đến 550mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 550mg đến 650mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 650mg đến 750mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 750mg đến 850mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 320mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 400mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 480mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều,

acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 560mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 640mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 2 ngày sử dụng/5 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, lượng của acalabrutinib được sử dụng hàng ngày là khoảng 75mg đến 225mg, và lượng của capivasertib được sử dụng là khoảng 100mg đến 1600mg vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng một lần hàng ngày với lượng là khoảng 75mg đến 225mg, và capivasertib được sử dụng một lần hàng ngày với lượng khoảng 100mg đến 900mg vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 75mg đến 125mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 150mg đến 850mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng.

Theo một số phương án, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng là khoảng 200mg đến 800mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng

liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 750mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng, và lượng của acalabrutinib được sử dụng sau đó được giảm trong suốt chu trình liều đến lượng là khoảng 100mg một lần mỗi ngày. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg đến 700mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 250mg đến 350mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 350mg đến 450mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 450mg đến 550mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 550mg đến 650mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 650mg đến 750mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một

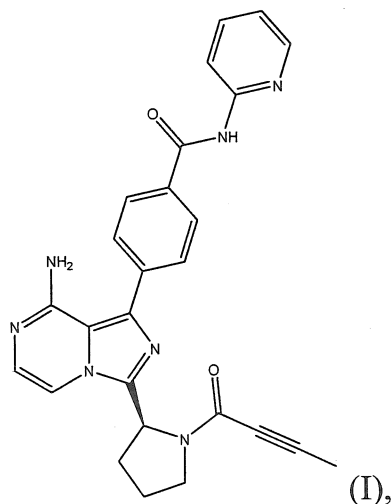
khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 200mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 280mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 320mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 360mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 400mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 480mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib được sử dụng liều liên tục qua đường miệng và capivasertib được sử dụng liều ngắt quãng qua đường miệng theo lịch trình 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ trong chu trình liều, acalabrutinib được sử dụng với lượng là khoảng 100mg hai lần mỗi ngày, và capivasertib được sử dụng với lượng là khoảng 640mg hai lần mỗi ngày vào mỗi ngày sử dụng.

IV. Các dược phẩm

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa acalabrutinib, capivasertib, và chất mang dược dụng.

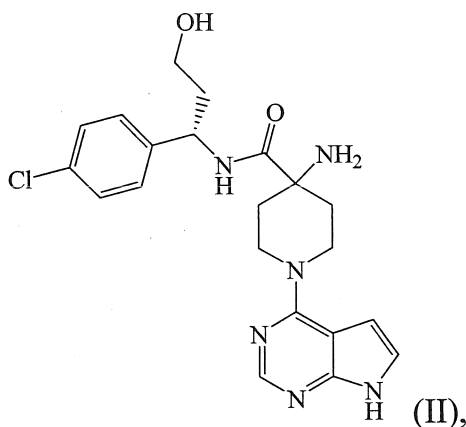
Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

hợp chất có công thức I:



hoặc muối dược dụng của nó;

hợp chất có công thức II:



hoặc muối dược dụng của nó; và

chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh, dược phẩm kết hợp này chứa acalabrutinib và capivasertib ở các dạng bazơ tự do của chúng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm kết hợp này chứa acalabrutinib và capivasertib ở các dạng muối dược dụng của chúng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm kết hợp này chứa một trong số acalabrutinib và capivasertib ở dạng bazơ tự do và chất còn lại trong số acalabrutinib và capivasertib ở dạng muối dược dụng.

Các dược phẩm điển hình được điều chế để cung cấp lượng hữu hiệu điều trị của các dược phẩm kết hợp được mô tả trong bản mô tả này. Các dược phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược, chất mang, chất pha loãng, và/hoặc chất độn dược dụng. Mỗi trong số acalabrutinib và caphivasertib dưới dạng các thành phần hoạt tính có thể được kết hợp trong hỗn hợp kháng khối với chất mang dược phẩm các kỹ thuật tạo hợp chất dược phẩm thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm được mong muốn sử dụng.

Theo một số phương án, các dược phẩm là thích hợp cho bước sử dụng qua đường miệng. Các dược phẩm thích hợp cho bước sử dụng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng liều sử dụng đơn vị, như các viên nén, các viên nang, các chất lỏng, hoặc các bình xịt mỗi trong số chúng chứa lượng được xác định trước của các thành phần hoạt tính. Theo một khía cạnh, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm là viên nén. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm là viên nang. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm là dược phẩm dạng lỏng thích hợp cho bước sử dụng qua đường miệng.

Theo một số phương án, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg; caphivasertib, hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg; caphivasertib, hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg; caphivasertib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 100mg đến 900mg; và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg; caphivasertib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 200mg đến 800mg; và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg; caphivasertib, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng từ khoảng 300mg đến 700mg; và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh khác, dược

phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg; capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 100mg đến 900mg; và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg; capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 200mg đến 800mg; và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg; capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 300mg đến 700mg; và chất mang được dụng.

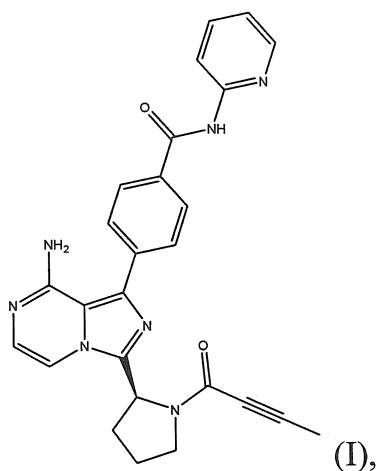
Các dược phẩm được mô tả nêu trên tốt hơn nếu được sử dụng trong điều trị các bệnh ác tính tế bào B được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một khía cạnh, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho không Hodgkin. Theo một khía cạnh khác, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán. Theo một khía cạnh khác, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa (ABC).

V. Kit

Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa acalabrutinib và capivasertib. Kit chứa mỗi trong số acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, hoặc riêng lẻ hoặc trong dược phẩm kết hợp trong bao gói thích hợp. Kit cho việc đồng sử dụng của acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên. Kit tùy chọn bao gồm tài liệu viết mà có thể bao gồm các hướng dẫn sử dụng, thảo luận của các nghiên cứu lâm sàng và danh mục các tác dụng phụ. Kit này có thể còn bao gồm thông tin, như tài liệu tham khảo khoa học, vật liệu chèn gói, kết quả thử nghiệm lâm sàng, và/hoặc tóm tắt của các tài liệu này và tương tự, mà chỉ ra hoặc thiết lập hoạt tính và/hoặc lợi ích của chế phẩm, và/hoặc mô tả liều sử dụng, cách sử dụng, tác dụng phụ, tương tác thuốc, hoặc thông tin khác hữu dụng cho người cung cấp dịch vụ sức khỏe. Thông tin này có thể dựa trên các kết quả của các nghiên cứu khác nhau, ví dụ, các nghiên cứu sử dụng các động vật thí nghiệm bao gồm các mô hình *in vivo* và các nghiên cứu dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ở người.

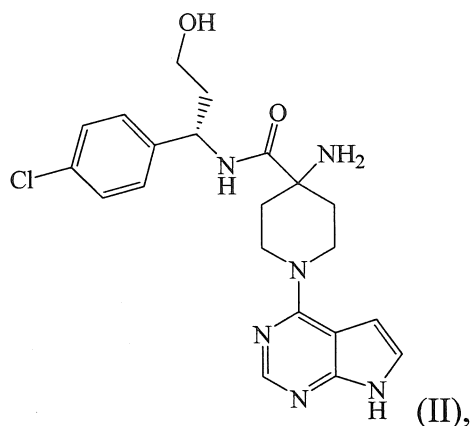
Theo một số phương án, kit chứa:

được phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng;

được phẩm thứ hai chứa hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó; và chất mang được dụng.

Theo một số phương án, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị. Theo một khía cạnh, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng. Theo một khía cạnh khác, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, và được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg. Theo một khía cạnh khác, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, và được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg.

Theo một số phương án, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, và được phẩm thứ hai chứa

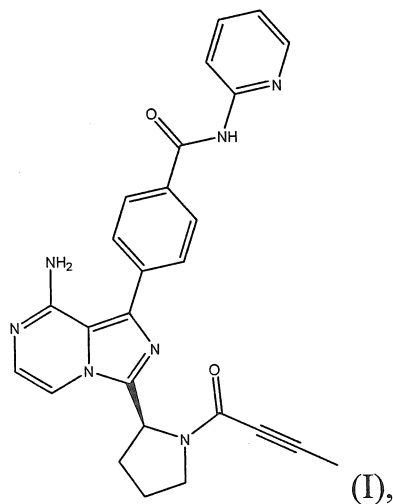
capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 200mg đến 800mg. Theo một khía cạnh khác, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 300mg đến 700mg.

Theo một số phương án, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 200mg đến 800mg. Theo một khía cạnh khác, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 300mg đến 700mg.

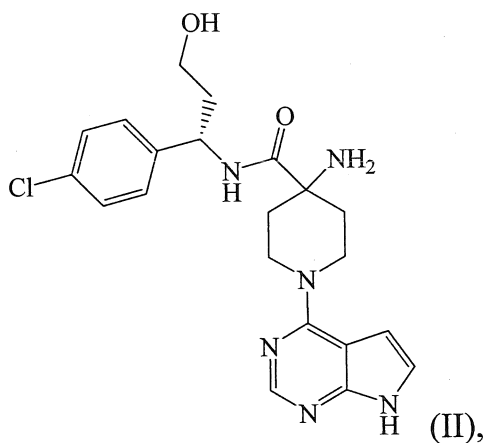
Theo một số phương án, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 100mg đến 900mg. Theo một khía cạnh, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg, và được phẩm thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 200mg đến 800mg. Theo một khía cạnh khác, được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai mỗi trong số chúng có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng, được phẩm thứ nhất chứa acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg, và được phẩm

thứ hai chứa capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 300mg đến 700mg.

Theo một số phương án, acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối được dụng của nó, được cung cấp dưới dạng chế phẩm đơn lẻ trong đồ chứa trong kit. Theo một khía cạnh, do đó, kit chứa được phẩm chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó; hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó; và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh, được phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị. Theo một khía cạnh khác, được phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng. Theo một khía cạnh khác, được phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng từ khoảng 75mg đến 125mg. Theo một khía cạnh khác, được phẩm có dạng liều sử dụng đơn vị qua đường miệng bao gồm acalabrutinib, hoặc muối được dụng của nó, với lượng là khoảng 100mg.

Theo một số phương án, kit có thể còn chứa thành phần dược phẩm hoạt tính khác. Theo một khía cạnh, acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối dược dụng của nó, và thành phần dược phẩm hoạt tính khác được cung cấp dưới dạng các dược phẩm riêng biệt trong các đồ chứa riêng biệt trong kit. Theo một khía cạnh khác, acalabrutinib, hoặc muối dược dụng của nó, và capivasertib, hoặc muối dược dụng của nó, và dược chất được cung cấp dưới dạng chế phẩm đơn lẻ trong đồ chứa trong kit. Bao gói thích hợp và các vật phẩm bổ sung để sử dụng (ví dụ, cốc đo cho các chế phẩm dạng lỏng, giấy gói bạc để tối thiểu hóa sự tiếp xúc với không khí, và tương tự) là đã biết trong lĩnh vực và có thể được bao gồm trong kit. Kit có thể được cung cấp, tiếp thị và/hoặc quảng bá cho các nhà cung cấp dịch vụ y tế, bao gồm bác sĩ, y tá, dược sĩ, viên chức danh mục và tương tự. Kit cũng có thể, theo các phương án chọn lọc, được tiếp thị trực tiếp đến người tiêu sử dụng.

Theo một số phương án, kit có thể còn chứa dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của xyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison, hoặc dược phẩm kết hợp chứa chúng. Kit là cho việc đồng sử dụng của acalabrutinib, capivasertib, xyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, và/hoặc prednison, hoặc một cách đồng thời hoặc một cách riêng biệt.

Tốt hơn nếu kit được mô tả nêu trên được sử dụng trong điều trị các bệnh ác tính tế bào B được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một khía cạnh, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho không Hodgkin. Theo một khía cạnh khác, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán. Theo một khía cạnh khác, bệnh ác tính tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán tế bào B được hoạt hóa (ABC).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nghiên cứu dược lý học *in vitro* trong các dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán

Nghiên cứu được tiến hành trong nhóm các dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán để xác định xem sự dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib có thể mang lại lợi ích hay không, như được đo bằng sự ức chế tăng sinh được tăng cường và sự mất khả năng sống của tế bào và được chỉ ra bởi các điểm số hiệp đồng

Loewe và HSA. Ngoài ra, nghiên cứu còn khám phá thêm cơ chế hoạt động của sự được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib bằng cách sử dụng phân tích thẩm tách Western.

Thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào

Đối với các thử nghiệm về khả năng sống sót của tế bào, các tế bào được gieo trong các đĩa 384 giếng và được xử lý với DMSO 0,1% đối chứng hoặc tăng các nồng độ của acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trong 72 giờ. Khả năng sống sót của tế bào được đo sử dụng thuốc thử Cell Titer Glo và các chỉ số được lấy sử dụng đầu đọc tấm Tecan với thời gian tích hợp 100 ms. Việc phân tích dữ liệu được thực hiện sử dụng phần mềm GeneData phiên bản 15. Giá trị ức chế tăng trưởng nhỏ hơn $1\mu\text{M}$ ($\text{GI}_{50} < 1\mu\text{M}$) cho thấy độ nhạy.

Việc điều trị của các tế bào chỉ với capivasertib ức chế sự phát triển của tập con của các dòng tế bào GCB DLBCL nhưng có tác động tối thiểu đến sự phát triển của tập con của các dòng tế bào ABC DLBCL (xem Bảng EX-1A dưới đây). Việc điều trị của các tế bào chỉ với acalabrutinib ức chế sự phát triển của tập con của các dòng tế bào ABC DLBCL nhưng có tác động tối thiểu đến sự phát triển trong tập con của các dòng tế bào GCB DLBCL được thử nghiệm (xem Bảng EX-1A dưới đây).

Bảng EX-1A

Dòng tế bào	Chỉ báo bệnh	Typ phụ của bệnh	Capivasertib GI_{50} (μM)	Acalabrutinib GI_{50} (μM)
TMD8	DLBCL	ABC	>3	0,025
OCI-LY10	DLBCL	ABC	>3	0,022
U2932	DLBCL	ABC	>3	>3
HLY1	DLBCL	ABC	>3	>3
OCI-LY3	DLBCL	ABC	>3	>3
WILL1	DLBCL	Int	>3	>3
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	0,06	>3
SuDHL4	DLBCL	GCB	0,71	>3
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,20	>3
OCI-LY19	DLBCL	GCB	>3	>3
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,36	>3

Tuy nhiên, việc điều trị của các tế bào với được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib dẫn đến việc tăng cường ức chế sự phát triển của tế bào và làm mất khả năng sống sót của tế bào ở hai dòng tế bào ABC DLBCL, TMD8 và OCI-LY10, như

được chỉ ra bởi các điểm số hiệp đồng của Loewe và HSA mà được báo cáo trong các Bảng EX-1B và EX-1C, một cách tương ứng. Điểm số hiệp đồng lớn hơn 3 (> 3) cho thấy lợi ích kết hợp tiềm năng trong mỗi mô hình hiệp đồng. Xem, ví dụ, J. Fouquier *et al.*, “Analysis of drug combinations: current methodological landscape,” *Pharmacol. Res. Perspect.*, 3(3) (June 2015); C. J. Lehár *et al.*, “Chemical combination effects predict connectivity in biological systems,” *Mol. Syst. Biol.*, 3: 80 (2007); và Keith *et al.*, “Multicomponent therapeutics for networked systems,” *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 4, 71-78 (2005)

Bảng EX-1B: Các điểm số hiệp đồng LOEWE đối với dược phẩm kết hợp

Dòng tế bào	Chỉ báo bệnh	Typ phụ của bệnh	Acalabrutinib + Capivasertib
TMD8	DLBCL	ABC	4,5
OCI-LY10	DLBCL	ABC	3,28
U2932	DLBCL	ABC	1,04
HLY1	DLBCL	ABC	0
OCI-LY3	DLBCL	ABC	-0,0453
WILL1	DLBCL	Int	0,10
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	-3,41
SuDHL4	DLBCL	GCB	-1,10
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,15
OCI-LY19	DLBCL	GCB	0,26
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,20

Bảng EX-1C: Các điểm số hiệp đồng HSA đối với dược phẩm kết hợp

Dòng tế bào	Chỉ báo bệnh	Typ phụ của bệnh	Acalabrutinib + Capivasertib
TMD8	DLBCL	ABC	9,344
OCI-LY10	DLBCL	ABC	3,28
U2932	DLBCL	ABC	1,42
HLY1	DLBCL	ABC	-0,17
OCI-LY3	DLBCL	ABC	N/A
WILL1	DLBCL	Int	0,10
SuDHL4	DLBCL	GCB	0,26
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,15
OCI-LY19	DLBCL	GCB	0,26
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,51

Fig.1 là hình vẽ thể hiện bản đồ nhiệt tín hiệu kết hợp (% ức chế tín hiệu tăng trưởng) đối với các tế bào TMD8 và các tế bào OCI-LY10 sau khi điều trị bằng dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trong 72 giờ.

Nghiên cứu chỉ ra rằng acalabrutinib kết hợp với capivasertib cho thấy lợi ích kết hợp và dẫn đến làm tăng sự mất khả năng sống của tế bào so với các dược chất đơn lẻ trong tập hợp con của các dòng tế bào ABC DLBCL ở người.

Phân tích thâm tách Western

Để phân tích thâm tách Western, các tế bào được cấy vào các đĩa 6 giếng và được xử lý bằng DMSO 0,1%, capivasertib 1 μ M, acalabrutinib 100nM, hoặc được phẩm kết hợp chứa capivasertib 1 μ M và acalabrutinib 100nM trong hai hoặc 24 giờ. Tế bào sau đó được ly giải trong đệm ly giải SDS, được ly tâm và các nồng độ protein được ước tính. Các mẫu được tải lên gel Bis-Tris Novex, được chuyển lên các màng nitroxeluloza và được dò để tìm kiếm các phospho protein đang quan tâm.

Fig.2 thể hiện các vết thâm tách Western đối với các tế bào TMD8 và các tế bào OCI-LY10 sau khi điều trị bằng acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib trong 2 giờ hoặc 24 giờ. Việc xử lý của các tế bào TMD8 và OCI-LY10 với capivasertib 1 μ M dẫn đến tăng phosphoryl hóa AKTS473 và giảm phosphoryl hóa các chất nền PRAS40, GSK3 β , FOXO và S6. Việc xử lý của các tế bào với acalabrutinib 100nM gây ra sự giảm phosphoryl hóa BTK và cũng ức chế việc phát tín hiệu AKT, như được chỉ ra bằng cách giảm phosphoryl hóa AKTS473. Việc xử lý của các tế bào với dược phẩm kết hợp chứa capivasertib và acalabrutinib dẫn đến giảm cảm ứng phosphoryl hóa AKTS473 và tăng cường ức chế phosphoryl hóa S6. Ngoài ra, dược phẩm kết hợp này dẫn đến việc cảm ứng caspaza 3 bị phân cắt ở 24 giờ, cho thấy sự chết theo chương trình được tăng cường trong các dòng tế bào này.

Trong nghiên cứu cơ chế hoạt động này ở các tế bào TMD8 và OCI-LY10, dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib dẫn đến ức chế việc phát tín hiệu AKT và BTK, và tiếp tục gây ra hoạt hóa caspase.

Ví dụ 2: Hiệu quả *in vivo* trong mô hình mảnh ghép khác loài

A. Hiệu quả *in vivo* trong mô hình mảnh ghép khác loài ABC-DLBCL TMD8 của người

Nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả *in vivo* của các đáp ứng liệu pháp đơn và đáp ứng kết hợp của acalabrutinib và capivasertib trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người Cụ thể, chuột SCID mang các khối u

mảnh ghép khác loài có nguồn gốc từ dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) tế bào B được hoạt hóa (ABC) TMD8 của người được đánh giá sau việc điều trị với hoặc liệu pháp đơn acalabrutinib, liệu pháp đơn cappingasertib, hoặc liệu pháp kết hợp.

Các tế bào khối u ABC-DLBCL TMD8 của người (5×10^6 /chuột) được cấy dưới da ở chuột cái CB.17 SCID. Chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm 5 con về hiệu quả dựa trên thể tích khối u và được điều trị bằng một trong hai tá dược lỏng (MC 0,5%/Tween-80 0,1%), cappingasertib 130mg/kg, acalabrutinib 20mg/kg, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và cappingasertib. Cappingasertib được điều chế trong DMSO 10%/Kleptose 25% pH = 5 và acalabrutinib được điều chế trong MC 0,5%/Tween-80 0,1%. Mười ngày sau khi cấy tế bào khối u, toàn bộ các dược chất được sử dụng liều qua đường miệng theo các lịch trình được liệt kê trong Bảng EX-2A dưới đây. Chiều dài và chiều rộng của khối u được đo bằng thước cặp và thể tích khối u được tính theo công thức $(\text{dài} \times \text{rộng}^2) \times \pi/6$. Dược động học huyết tương của acalabrutinib và cappingasertib được đánh giá vào ngày thứ 20 của nghiên cứu hiệu quả từ các vi mẫu (20 μ l) thu được từ máu tươi tĩnh mạch đuôi.

Sau hai mươi bốn ngày điều trị, liệu pháp đơn cappingasertib dẫn đến sự ức chế phát triển khối u (TGI) 0%, liệu pháp đơn acalabrutinib dẫn đến sự ức chế tăng trưởng khối u 81% (TGI) và được phẩm kết hợp chứa cả hai dược chất dẫn đến sự thoái lui khối u 98%. Toàn bộ các phương pháp điều trị được dung nạp trong khoảng thời gian sử dụng liều với mức giảm khối lượng cơ thể tối đa là 6% trong suốt thời gian nghiên cứu 24 ngày. Trong suốt quá trình nghiên cứu, các nồng độ của acalabrutinib và cappingasertib huyết tương không liên kết ở trạng thái ổn định được đo từ ba con chuột trong nhóm dược chất đơn lẻ và nhóm kết hợp tại các mốc thời gian 1, 2, 4 và 8 giờ. Các mức tiếp xúc thuốc của acalabrutinib và cappingasertib là tương tự sau bước sử dụng qua đường miệng của các dược chất đơn lẻ acalabrutinib và cappingasertib hoặc trong được phẩm kết hợp. Các kết quả tổng thể được tóm tắt trong Bảng EX-2A dưới đây.

Bảng EX-2A

Điều trị	Liều (mg/kg)	Lịch trình	TGI	Hồi quy	Giá trị P	Lượng mất khối lượng cơ thể trung bình tối đa
Tá được lỏng*	0	BID 10/14 (liên tục) x 24	N/A**	N/A	N/A	0%
Capivasertib	130	BID 10/14 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ x 24	0%	N/A	0,2904	2%
Acalabrutinib	20	BID 10/14 (liên tục) x 24	81%	N/A	0,003	5%
Capivasertib + Acalabrutinib	130 + 20	BID 10/14 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ x 24; BID 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ x 24	100%	98%	<0,0001	6%

* Chỉ n = 4 chuột trong nhóm tá được lỏng vào ngày 34

** N/A = Không áp dụng được

Fig.3 thể hiện hiệu quả điều trị với tá được lỏng, acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib lên thể tích khối u. Fig.4 thể hiện sự phơi nhiễm thuốc ở trạng thái ổn định sau việc điều trị với acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib. Fig.5 thể hiện hiệu quả điều trị với tá được lỏng, acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib lên khối lượng cơ thể.

Việc điều trị qua đường miệng với được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib dẫn đến hiệu quả chống khối u được nâng cao rõ rệt, dẫn đến sự thoái lui hoàn toàn (98%) trong mô hình mảnh ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người so với các liệu pháp được chất đơn lẻ. Toàn bộ các phương pháp điều trị đều được dung nạp tốt ở chuột với mức giảm khối lượng cơ thể tối đa là 6% được quan sát thấy trong nhóm điều trị kết hợp. Các đánh giá được động học cho thấy các mức tiếp xúc với thuốc có thể so sánh được đối với các nhóm được chất đơn và kết hợp acalabrutinib và capivasertib.

B. Hiệu quả *in vivo* trong mô hình mảnh ghép khác loài ABC-DLBCL OCI-Ly10 của người

Nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả *in vivo* của các đáp ứng liệu pháp đơn và đáp ứng kết hợp của acalabrutinib và capivasertib trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL OCI-Ly10 của người. Cụ thể, chuột SCID mang các khối u mảnh ghép khác loài có nguồn gốc từ dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) tế bào B được hoạt hóa (ABC) OCI-Ly10 của người được đánh giá sau việc điều trị với hoặc liệu pháp đơn acalabrutinib, liệu pháp đơn capivasertib, hoặc liệu pháp kết hợp.

Các tế bào khối u ABC-DLBCL OCI-ly10 của người (5×10^6 /chuột) được cấy dưới da ở chuột cái CB.17 SCID. Chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm 5 con về hiệu quả dựa trên thể tích khối u và được điều trị bằng một trong hai tá dược lỏng (MC 0,5%/Tween-80 0,1%), capivasertib 130mg/kg, acalabrutinib 20mg/kg, hoặc dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib. Capivasertib được điều chế trong DMSO 10%/Kleptose 25% pH = 5 và acalabrutinib được điều chế trong MC 0,5%/Tween-80 0,1%. Mười chín ngày sau khi cấy tế bào khối u, toàn bộ các dược chất được sử dụng liệu qua đường miệng theo các lịch trình được liệt kê trong Bảng EX-2B dưới đây. Chiều dài và chiều rộng của khối u được đo bằng thước cặp và thể tích khối u được tính theo công thức (dài x rộng²) * $\pi/6$.

Sau hai mươi lăm ngày điều trị, liệu pháp đơn capivasertib dẫn đến sự ức chế phát triển khối u (TGI) 0%, liệu pháp đơn acalabrutinib dẫn đến sự ức chế tăng trưởng khối u 74% (TGI) và dược phẩm kết hợp chứa cả hai dược chất dẫn đến sự thoái lui khối u 78%. Toàn bộ các phương pháp điều trị được dung nạp trong khoảng thời gian sử dụng liệu với mức giảm khối lượng cơ thể tối đa là 7% trong suốt thời gian nghiên cứu 25 ngày. Các kết quả tổng thể được tóm tắt trong Bảng EX-2B dưới đây.

Bảng EX-2B

Điều trị	Liều (mg/kg)	Lịch trình	TGI	Hồi quy	Giá trị P	Lượng mất khối lượng cơ thể trung bình tối đa
Tá dược lỏng*	0	BID 10/14 (liên tục) x 25	N/A*	N/A	N/A	0%
Capivasertib	130	BID 10/14 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ x 25	0%	N/A	0,2766	3%
Acalabrutinib	20	BID 10/14 (liên tục) x	74%	N/A	<0,0001	2%

		25				
Capivasertib + Acalabrutinib	130 + 20	BID 10/14 4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ x 25; BID 5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ x 25	100%	78%	0,0005	7%

* N/A = Không áp dụng được

Fig.6 thể hiện hiệu quả điều trị với tá dược lỏng, acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib lên thể tích khối u. Fig.7 thể hiện hiệu quả điều trị với tá dược lỏng, acalabrutinib, capivasertib, hoặc được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib lên khối lượng cơ thể trong suốt khoảng thời gian sử dụng liều 25 ngày.

Việc điều trị qua đường miệng với được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib dẫn đến hiệu quả chống khối u được nâng cao rõ rệt, dẫn đến sự thoái lui gần như hoàn toàn (78%) trong mô hình mảnh ghép khác loài ABC DLBCL OCI-Ly10 của người so với các liệu pháp dược chất đơn lẻ. Toàn bộ các phương pháp điều trị đều được dung nạp tốt ở chuột với mức giảm khối lượng cơ thể tối đa là 7% được quan sát thấy trong nhóm điều trị kết hợp. Các đánh giá dược động học cho thấy các mức tiếp xúc với thuốc có thể so sánh được đối với các nhóm dược chất đơn và kết hợp acalabrutinib và capivasertib.

Ví dụ 3: Hiệu quả *in vivo* trong mô hình ABC-DLBCL TMD8-luc2 của người lan tỏa

Nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả *in vivo* của các đáp ứng liệu pháp đơn và đáp ứng kết hợp của acalabrutinib và capivasertib trong mô hình chuột mảnh ghép khác loài ABC DLBCL TMD8-luc2 của người lan tỏa Cụ thể là, chuột SCID được tiêm vào tĩnh mạch với dòng tế bào bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) tế bào B được hoạt hóa (ABC) TMD8 của người được gắn nhãn luciferaza được đánh giá sau việc điều trị với hoặc liệu pháp đơn acalabrutinib, liệu pháp đơn capivasertib, hoặc liệu pháp kết hợp.

Các tế bào khối u ABC-DLBCL TMD8 của người chứa cấu trúc báo cáo luciferaza (5 x 10⁶/chuột) chứa cấu trúc báo cáo luciferaza (5 x 10⁶/chuột) được tiêm vào

tĩnh mạch vào tĩnh mạch đuôi của chuột cái CB.17 SCID. Gánh nặng khối u được đo bằng hệ thống hình ảnh Xenogen IVIS, khối lượng cơ thể và tình trạng động vật được ghi lại tối thiểu hai lần mỗi tuần trong suốt thời gian nghiên cứu. Đối với việc chụp ảnh Xenogen, chuột được tiếp nhận bước sử dụng trong phức mạp D-Luciferin 150mg/kg 10-15 phút trước khi chụp ảnh. Việc chụp ảnh những con chuột sống được thực hiện trong điều kiện gây mê isofluran và dữ liệu được phân tích sử dụng phần mềm Chụp ảnh sống (Xenogen). Chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm 5 con về hiệu quả dựa trên cường độ phát quang sinh học ở lưng và bụng (BLI) và được điều trị bằng một trong hai tá dược lỏng (MC 0,5%/Tween-80 0,1%), capivasertib 130mg/kg, acalabrutinib 20mg/kg, hoặc dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib. Capivasertib được điều chế trong DMSO 10%/Kleptose 25% pH = 5 và acalabrutinib được điều chế trong MC 0,5%/Tween-80 0,1%. Mười bốn ngày sau khi tiêm tế bào khối u, toàn bộ các dược chất được sử dụng liều qua đường miệng theo các lịch trình được liệt kê trong Bảng EX-2A của Ví dụ 2. Gánh nặng khối u khuếch tán được đo bằng Xenogen và các điểm cuối của nghiên cứu được xác định bởi tình trạng của từng cá thể động vật trong đó những con chuột hấp hối đã được hi sinh một cách nhân đạo.

Như được thể hiện trên Fig.8, việc điều trị qua đường miệng với dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib dẫn đến hiệu quả sống sót tăng cường đáng kể trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL TMD8-luc2 ở người so với các liệu pháp dược chất đơn lẻ. Toàn bộ các phương pháp điều trị đều được dung nạp tốt ở chuột cho đến khi động vật đạt được điểm cuối của nghiên cứu về khả năng sống sót.

Ví dụ 4: Hiệu quả *in vivo* ở các mô hình mảnh ghép khác loài có nguồn gốc từ bệnh nhân

Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá hiệu quả *in vivo* của liệu pháp đơn và các đáp ứng kết hợp của acalabrutinib và capivasertib trong hai mô hình mảnh ghép khác loài (PDX) có nguồn gốc từ bệnh nhân, mô hình ABC-DLBCL PDX dưới da (LY0257) và mô hình GCB-DLBCL PDX dưới da (LY2214). Các mảnh khối u nguyên phát DLBCL có nguồn gốc từ bệnh nhân LY2214 và LY0257 ở người (đường kính 2-3 mm) sẽ được cấy dưới da vào chuột cái NOD/SCID và B/C trụi lông, một cách tương ứng. Chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm 5 con dựa trên thể tích khối u và được điều trị bằng một trong hai tá dược lỏng, acalabrutinib, capivasertib, hoặc dược phẩm kết hợp chứa

acalabrutinib và capivasertib. Acalabrutinib sẽ được điều chế trong MC 0,5% + Tween-80 0,1% và capivasertib sẽ được điều chế trong DMSO 10%/Kleptose 25% độ pH = 5. Khi các khối u đạt kích thước giữa 150 đến 300 mm³, tá dược lỏng, acalabrutinib, capivasertib, và dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib sẽ được sử dụng liều qua đường miệng theo các lịch trình được liệt kê trong Bảng EX-2A của Ví dụ 2. Các thể tích khối u sẽ được đo hai lần mỗi tuần theo hai chiều sử dụng thước cặp và thể tích sẽ được biểu thị bằng mm³ sử dụng công thức: “ $V = (L \times W \times W)/2$ ”, trong đó V là thể tích khối u, L là chiều dài khối u (kích thước khối u dài nhất), và W là chiều rộng khối u (kích thước khối u dài nhất vuông góc với L).

Ví dụ 5: Nghiên cứu ARNseq

Nghiên cứu ARNseq được tiến hành trên các tế bào TMD8 được xử lý với acalabrutinib, capivasertib, hoặc dược phẩm kết hợp chứa acalabrutinib và capivasertib. Cụ thể là, các tế bào TMD8 được gieo vào các đĩa sáu giếng và được xử lý bằng DMSO 0,1%, capivasertib 1μM, acalabrutinib 100nM, hoặc dược phẩm kết hợp chứa capivasertib 1μM và acalabrutinib 100nM trong sáu hoặc 24 giờ. Các hạt tế bào sau đó được tạo ra và ARN được phân lập. Các mẫu ARN được gửi đến Novogene để tạo ra thư viện cADN, và lập trình tự mARN (ARN-seq). Dữ liệu ARNseq được phân tích sử dụng đường ống nội, định lượng biểu hiện gen sử dụng phương pháp Salmon (Patro R, 2017). Việc phân tích biểu thức sai biệt được thực hiện bằng cách sử dụng DESeq2 (Love MI, 2014). Phân tích làm giàu được thực hiện sử dụng GSVA (Hänzelmann S, 2013).

Ví dụ 6: Nghiên cứu dược lực học In-Vivo

Nghiên cứu dược lực học được tiến hành để đánh giá các đáp ứng liều pháp đơn và đáp ứng kết hợp của acalabrutinib và capivasertib. Các tế bào khối u ABC-DLBCL TMD8 của người (5 x 10⁶/chuột) sẽ được cấy dưới da ở chuột cái CB.17 SCID. Chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm ba con để đánh giá dựa trên việc khi nào các thể tích khối u đạt xấp xỉ 300 đến 600 mm³ và sau đó sẽ được xử lý với hoặc liều cấp tính đơn hoặc đa liều của hoặc tá dược lỏng (MC 0,5%/Tween-80 0,1%), acalabrutinib 20mg/kg, capivasertib 130mg/kg, hoặc dược phẩm kết hợp ở các thời điểm 2, 8, 14, 24 giờ. Sự đánh giá dược lực học của acalabrutinib và capivasertib sẽ bao gồm pS6, pBTK, pAKT, p4EBP1, và pPLCγ2.

Ví dụ 7: Nghiên cứu lâm sàng của việc kết hợp để điều trị bệnh u lympho DLBCL tái phát/khó chữa

Nghiên cứu chứng minh khái niệm giai đoạn 1/2, một nhánh, nhãn mở, được thực hiện để đánh giá được phẩm kết hợp chứa acalabrutinib với capivasertib để điều trị các bệnh nhân với DLBCL tái phát/khó chữa. Nghiên cứu sẽ đánh giá tiềm năng lâm sàng của phương pháp tiếp cận ức chế kép BTK và AKT bằng cách đánh giá độ an toàn, được động học, được lực học và hiệu quả của liệu pháp kết hợp acalabrutinib và capivasertib trong điều trị DLBCL tái phát/khó chữa.

Các đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng của Phần 1 của nghiên cứu lâm sàng bao gồm việc xác định liều và lịch trình cho capivasertib trong việc kết hợp với acalabrutinib 100mg BID cho việc đánh giá trong Phần 2 của nghiên cứu lâm sàng. Đối tượng nguyên phát của Phần 2 của nghiên cứu lâm sàng là để đánh giá sự an toàn của acalabrutinib và capivasertib khi được đồng sử dụng. Các đối tượng thứ phát của Phần 2 của nghiên cứu lâm sàng bao gồm đánh giá được động học, được lực học, và hoạt động lâm sàng của acalabrutinib và capivasertib khi được đồng sử dụng.

Các thông số an toàn mà sẽ được đánh giá bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, loại, tần suất, mức độ nghiêm trọng và mối quan hệ với thuốc nghiên cứu của bất kỳ tác dụng phụ cấp cứu nào về điều trị (TEAE) hoặc các bất thường của các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng (các SAE), các độc tính giới hạn liều (các DLT), và các tác dụng ngoại ý (các AE) dẫn đến việc ngừng (các) thuốc nghiên cứu.

Được động học huyết tương của acalabrutinib và capivasertib sẽ được đặc trưng sử dụng phân tích không phân chia và các thông số được động học sau đây sẽ được tính toán, bất cứ khi nào có thể, từ các nồng độ huyết tương của các chất phân tích: (1) $AUC_{(0-last)}$: diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương được tính toán sử dụng phép tính tổng hình thang tuyến tính từ thời điểm 0 đến thời điểm cuối cùng, trong đó “cuối cùng” là thời điểm của nồng độ cuối cùng có thể đo được; $AUC_{(0-inf)}$: diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương từ 0 đến vô cùng, được tính sử dụng công thức: $AUC_{(0-inf)} = AUC_{(0-last)} + C_{(last / \lambda_z)}$, trong đó λ_z là hằng số tốc độ loại bỏ đầu cuối biểu kiến; C_{max} : nồng độ huyết tương tối đa quan sát được; T_{max} : thời gian của

nồng độ huyết tương tối đa (thu được mà không cần nội suy); $t_{1/2}$: thời gian bán hủy thải trừ đầu cuối (bất cứ khi nào có thể); λ_z : hằng số tốc độ loại bỏ đầu cuối (bất cứ khi nào có thể); CL/F: độ thanh thải qua đường miệng; V_z/F : thể tích phân phối qua đường miệng.

Sự đánh giá dược lực học của acalabrutinib và capivasertib sẽ bao gồm (1) đo sự chiếm giữ của BTK bằng acalabrutinib trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (các PBMC) với sự hỗ trợ của đầu dò tương tự acalabrutinib, (2) đánh giá tác dụng của acalabrutinib và capivasertib trên các đánh dấu sinh học của chức năng tế bào B và/hoặc sự ức chế AKT trong các PBMC và/hoặc mô khối u, và (3) đánh giá hiệu quả của acalabrutinib và capivasertib trên ADN khối u lưu hành (ctADN). Các quần thể tế bào và các đánh dấu miễn dịch sẽ được giám sát về hiệu quả điều trị, có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các tập hợp con tế bào lympho hoặc bạch cầu (ví dụ, T, B và tế bào tiêu diệt tự nhiên [NK]) và các trạng thái kích hoạt của chúng. Các đánh dấu bổ sung có thể bao gồm Ki67, pS6, pBTK, pAKT, pPRAS40, pGSK3 β , p4EBP1, FOXO3, và pPLC γ 2.

Hoạt tính lâm sàng của acalabrutinib và capivasertib sẽ được đánh giá bằng việc đo tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR = CR + PR), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR), thời gian đáp ứng (DOR), tỷ lệ sống sót không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống sót tổng (OS).

Các mục tiêu và điểm cuối của nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng EX-7A dưới đây.

Bảng EX-7A

Các mục tiêu và điểm cuối	
Mục tiêu nguyên phát:	Các điểm cuối/biến:
Để đánh giá sự an toàn của capivasertib và acalabrutinib để điều trị DLBCL tái phát/khó chữa	Loại, tần suất, mức độ nghiêm trọng và mối quan hệ với (các) việc điều trị nghiên cứu của bất kỳ tác dụng phụ cấp cứu nào về điều trị (các TEAE) hoặc các bất thường của các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng (các SAE), các độc tính giới hạn liều (các DLT), hoặc các tác dụng ngoại ý (các AE) dẫn đến việc ngừng (các) việc điều trị nghiên cứu.
Mục tiêu thứ phát:	Các điểm cuối/biến:
Để đánh giá hoạt tính lâm sàng của capivasertib và acalabrutinib để điều trị DLBCL tái phát/khó chữa Để đánh giá dược động học của capivasertib và acalabrutinib	Các điểm cuối hoạt tính lâm sàng: Tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) Khoảng thời gian đáp ứng (DOR) Lượng sống sót không có tiến triển (PFS) Lượng sống sót tổng (OS) Các thông số dược động học thích hợp và tiêu chuẩn

Các mục tiêu khám phá:	Các điểm cuối/biến:
Tác dụng dược lực học và dược động học của (các) phương pháp điều trị nghiên cứu trong các mô thay thế và/hoặc sinh thiết (nếu có). Các đánh giá bệnh tồn lưu có thể đo lường (MRD) và theo dõi dọc MRD. Điều tra các đánh dấu liên quan đến độ nhạy hoặc kháng bẩm sinh hoặc mắc phải đối với (các) phương pháp điều trị nghiên cứu có thể được quan sát thấy trong ADN khối u lưu hành (ctADN), mô khối u hoặc huyết thanh/huyết tương. Đây có thể là các đánh dấu protein, mARN hoặc ADN. Thu thập để lưu trữ lâu dài và/hoặc phân tích sinh thiết khối u và huyết tương/huyết thanh hoặc mô thặng dư (bao gồm cả mô khối u lưu trữ dành riêng cho từng bệnh nhân, nếu có) cho nghiên cứu khám phá tiềm năng trong tương lai về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh u lympho và/hoặc đáp ứng với các phương pháp điều trị nghiên cứu (trong đó đáp ứng được định nghĩa một cách rộng rãi bao gồm phân bố, hiệu quả, hoạt tính dược lực học, khả năng dung nạp hoặc độ an toàn). Điều này có thể bao gồm việc phân tích khối u và các dấu ấn sinh học tuần hoàn, như ADN, mARN, các protein hoặc các chất chuyển hóa.	Nồng độ trong huyết thanh/huyết tương của các xytokin, sự chiếm giữ AKT và BTK và phân tích con đường từ các tế bào đơn nhân máu ngoại vi sẽ được đo trước và sau khi sử dụng thuốc. Hóa mô miễn dịch sinh thiết khối u cho BTK và các đánh dấu khác (ví dụ, mất PTEN), nếu thích hợp, sẽ được đo trước và sau khi sử dụng thuốc. Mỗi quan hệ của các dấu ấn sinh học được lực học để nghiên cứu các mức tiếp xúc với thuốc cũng có thể được tiến hành. Các mối tương quan của khả năng phát hiện MRD sử dụng các phương pháp dựa trên ADN để phản hồi độ sâu và DOR, PFS và OS. Phân tích theo chiều dọc các đánh dấu bộ gen của các con đường AKT và BTK, cũng như các đánh dấu cụ thể của bệnh và mối quan hệ với sự phơi nhiễm thuốc nghiên cứu. Phân tích tương quan với các hiệu quả điều trị để xác định xem có bất kỳ đánh dấu sinh học lặp lại nào có thể dự đoán đáp ứng, cũng như bất kỳ mối quan hệ nào với các mức độ hấp thu dược chất nghiên cứu hay không.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu này là nghiên cứu nền tảng Giai đoạn I mang tính khám phá, đa trung tâm, nhãn mở, không ngẫu nhiên, được tiến hành tại khoảng 25 địa điểm.

Số đối tượng

Nghiên cứu sẽ đăng ký đến 21 đối tượng có thể đánh giá.

Dạng liều sử dụng và độ ổn định

Sản phẩm thuốc Acalabrutinib được cung cấp dưới dạng các viên nang gelatin cứng chứa 100mg acalabrutinib cho bước sử dụng qua đường miệng.

Sản phẩm thuốc Capivasertib được cung cấp dưới dạng các viên nén được bao màng chứa hoặc 160mg hoặc 200mg capivasertib cho bước sử dụng qua đường miệng.

Phác đồ liều và đường sử dụng

Acalabrutinib và capivasertib được sử dụng qua đường miệng hai lần mỗi ngày với 8 ounce (xấp xỉ 240 mL) nước (tránh nước bưởi hoặc nước cam Seville do khả năng ức chế CYP3A). Các liều được sử dụng cách nhau 12 giờ (cho phép khoảng thời gian $\pm$ 1 giờ) vào các thời điểm gần giống nhau mỗi ngày. Các đối tượng sẽ nhịn ăn (chỉ uống

nước) từ ít nhất hai giờ trước khi sử dụng một liều đến ít nhất một giờ sau khi sử dụng liều cho toàn bộ các liều. Các viên nang acalabrutinib và các viên nén capivasertib được uống đồng thời và được nuốt nguyên vẹn. Acalabrutinib được thực hiện mỗi ngày trong khi capivasertib được thực hiện theo lịch trình 4 ngày uống, 3 ngày nghỉ.

Tiêu chí lựa chọn

Để đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, các đối tượng phải đáp ứng các tiêu chí tiếp nhận sau:

Chẩn đoán DLBCL tái phát/khó chữa hoặc bệnh u lympho xâm thực (nghĩa là, NHL tế bào B) và với các tiêu chí dựa trên mô học do Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) thiết lập. Các mô học đủ điều kiện là:

DLBCL (de novo và được biến đổi bao gồm hội chứng Richter)

Bệnh u lympho tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T

DLBCL da nguyên phát

DLBCL da nguyên phát kiểu chân

DLBCL dương tính virus Epstein-Barr (EBV⁺)

DLBCL được kết hợp với viêm mạn tính

bệnh u lympho tế bào B lớn (tuyến ức) trung thất nguyên phát

bệnh u lympho tế bào B lớn nội mạch

bệnh u lympho tế bào B lớn dương tính kinase bệnh u lympho thoái biến (ALK⁺)

bệnh u lympho tế bào B mức cao có đột biến chuyển vị của *MYC* và *BCL2* hoặc của *BCL6* và *MYC*

Trước đó phải điều trị rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin hydroclorua (hydroxydaunorubicin), vincristin sulfat và prednison (tức là R-CHOP) hoặc phác đồ tương đương, và liệu pháp liều cao với giải cứu tế bào gốc, hoặc những người không đủ điều kiện để hóa trị liều cao với liệu pháp giải cứu tế bào gốc và/hoặc tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR). Điều tra viên sẽ xác định tình trạng không đủ điều kiện tham gia liệu pháp liều cao với liệu pháp cứu tế bào gốc và/hoặc liệu pháp tế bào T CAR (bao gồm cả những đối tượng từ chối cấy ghép).

Chức năng huyết học đầy đủ được định nghĩa là:

ANC ≥ 1000 tế bào/mm³ ($1,0 \times 10^9$ /L).

Số lượng tiểu cầu ≥ 100000 tế bào/mm³ ($100 \times 10^9/L$) hoặc ≥ 50000 tế bào/mm³ ($50 \times 10^9/L$) khi có sự tham gia của tủy xương hoặc lá lách. Yêu cầu nhập số lượng tiểu cầu phải được đáp ứng mà không cần hỗ trợ truyền máu.

Hemoglobin ≥ 9 g/dL.

Sẵn sàng và có thể tham gia vào toàn bộ các đánh giá và thủ tục được yêu cầu trong phác đồ nghiên cứu này bao gồm cả việc nuốt viên nang/viên nén mà không gặp khó khăn.

Phụ nữ nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao, không nên cho con bú và phải thử thai âm tính (nước tiểu hoặc huyết thanh) trước khi bắt đầu sử dụng thuốc nếu có khả năng sinh con hoặc phải có bằng chứng về không có khả năng sinh con bằng cách đáp ứng một trong các tiêu chuẩn sau tại sàng lọc:

Phụ nữ sau mãn kinh, được định nghĩa là phụ nữ >50 tuổi và mãn kinh trong thời gian ≥ 12 tháng sau khi ngừng toàn bộ các phương pháp điều trị nội tiết tố ngoại sinh, hoặc phụ nữ dưới 50 tuổi đã mãn kinh ≥ 12 tháng sau khi ngừng điều trị nội tiết tố ngoại sinh, và các mức hormon kích thích nang trứng trong huyết thanh (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH) trong phạm vi sau mãn kinh cho tổ chức.

Tài liệu về việc triệt sản trong phẫu thuật không thể đảo ngược bằng cắt tử cung, cắt vòi trứng hai bên hoặc cắt bỏ vòi trứng hai bên nhưng không thắt ống dẫn trứng.

Đã xác nhận về mặt y học, suy buồng trứng sớm không thể phục hồi.

Phụ nữ đang hoạt động tình dục và có khả năng sinh đẻ phải sẵn sàng sử dụng 2 hình thức tránh thai kể từ thời điểm sàng lọc và tiếp tục trong 2 ngày sau liều acalabrutinib cuối cùng và 4 tuần sau liều capivasertib cuối cùng. Phụ nữ cũng phải hạn chế việc hiến tặng tế bào trứng và cho con bú trong thời gian này.

Nam giới phải sử dụng bao cao su (có chất diệt tinh trùng) trong suốt quá trình nghiên cứu, và trong 16 tuần sau liều capivasertib cuối cùng, với toàn bộ các bạn tình. Nam giới không được hiến tinh trùng trong thời gian này. Nếu trước đó chưa thực hiện, việc lưu trữ tinh trùng trước khi nhận capivasertib sẽ được tư vấn cho các đối tượng nam có mong muốn có con.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối tượng không đủ điều kiện cho nghiên cứu nếu đáp ứng bất kỳ tiêu chí loại trừ nào sau đây:

Bất kỳ tiêu chuẩn nào sau đây về tim khi khám sàng lọc:

Khoảng QT đã điều chỉnh khi nghỉ ngơi trung bình (QTc) > 470 ms thu được từ 3 lần ghi điện tâm đồ (ECG) liên tiếp.

Bất kỳ bất thường quan trọng nào về mặt lâm sàng về nhịp, độ dẫn truyền hoặc hình thái của ECG lúc nghỉ (ví dụ, tắc nhánh trái hoàn toàn hoặc tắc tim độ 3).

Bất kỳ yếu tố nào làm tăng nguy cơ kéo dài QTc hoặc nguy cơ rối loạn nhịp tim như suy tim, hạ kali máu, khả năng mắc chứng Torsades de Pointes, hội chứng QT dài bẩm sinh, tiền sử gia đình mắc hội chứng QT dài hoặc đột tử không rõ nguyên nhân dưới 40 tuổi hoặc bất kỳ người bệnh nào mắc phải thuốc kéo dài khoảng QT.

Đã từng trải qua bất kỳ thủ thuật nào sau đây hoặc tình trạng bệnh trong 6 tháng trước: ghép cầu động mạch vành, nong mạch, đặt stent mạch máu, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, suy tim sung huyết Nhóm Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) ≥ 2 .

Hạ huyết áp không kiểm soát - huyết áp tâm thu <90 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương <50 mmHg.

Phân suất tổng máu của tim ngoài phạm vi thể chế bình thường hoặc <50% (tùy theo mức nào cao hơn) khi đo bằng siêu âm tim (hoặc chụp đa tuyến [MUGA] nếu không thể thực hiện siêu âm tim hoặc không kết luận được).

Những bất thường đáng kể về mặt lâm sàng của chuyển hóa glucoza được xác định bởi bất kỳ điều nào sau đây khi khám sàng lọc:

Đối tượng đái tháo đường loại 1 hoặc đái tháo đường loại 2 cần điều trị bằng insulin.

HbA1c $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol).

Chức năng thận không đầy đủ như được thể hiện bằng creatinin > $1,5 \times \text{ULN}$ đồng thời với độ thanh thải creatinin <50 mL/phút (được đo hoặc tính bằng phương trình Cockcroft và Gault); việc xác nhận độ thanh thải creatinin chỉ được yêu cầu khi creatinin > $1,5 \times \text{ULN}$.

Hiện diện của bệnh u lympho hệ thống thần kinh trung ương (CNS) hoặc bệnh màng não.

Buồn nôn và nôn khó chịu hiện tại, hội chứng kém hấp thu, bệnh ảnh hưởng đáng kể đến chức năng đường tiêu hóa (GI), cắt bỏ dạ dày, cắt bỏ ruột non rộng có khả năng ảnh hưởng đến sự hấp thu, bệnh viêm ruột có triệu chứng, tắc ruột một phần hoặc hoàn toàn, hoặc hạn chế dạ dày và chứng tắc ruột phẫu thuật, như cắt dạ dày.

Được biết là đã có kết quả xét nghiệm dương tính với virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và yêu cầu điều trị bằng các loại thuốc hạn chế.

Các chất ức chế hoặc cảm ứng mạnh CYP3A4 trong vòng 2 tuần (3 tuần đối với St John's wort) trước liều capivasertib đầu tiên và trong vòng 7 ngày trước liều acalabrutinib đầu tiên, hoặc các chất nền nhạy cảm của CYP3A4, CYP2C9 và / hoặc CYP2D6 với cửa sổ điều trị hẹp trong vòng 1 tuần trước liều capivasertib đầu tiên.

Yêu cầu điều trị với các thuốc ức chế bơm proton (ví dụ, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, hoặc pantoprazol). Các đối tượng đang sử dụng thuốc ức chế bơm proton chuyển sang thuốc đối kháng thụ thể H2 hoặc thuốc kháng axit có đủ điều kiện để đăng ký tham gia nghiên cứu này.

Quy trình phẫu thuật lớn trong vòng 28 ngày trước khi điều trị liều đầu tiên. Lưu ý: Nếu một đối tượng được phẫu thuật lớn, họ phải hồi phục đầy đủ khỏi bất kỳ độc tính và/hoặc biến chứng nào do can thiệp trước khi sử dụng liều điều trị đầu tiên. Đối với các thủ tục cục bộ (ví dụ, đặt một cổng hệ thống và sinh thiết), cần phải thảo luận với Giám sát Y tế để đánh giá nguy cơ chảy máu nghiêm trọng của đối tượng.

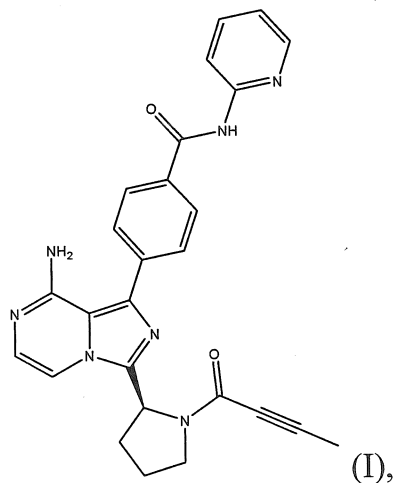
Dữ liệu lâm sàng sẽ xác nhận rằng bước sử dụng đồng thời acalabrutinib và capivasertib mang lại sự cải thiện bất ngờ trong điều trị DLBCL (ví dụ, DLBCL de novo, DLBCL tái phát/khó chữa, và/hoặc DLBCL được chuyển đổi) so với bước sử dụng liệu pháp đơn acalabrutinib và capivasertib riêng lẻ.

Phần mô tả bằng văn bản này sử dụng các ví dụ để bộc lộ sáng chế và cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện sáng chế, bao gồm việc chế tạo và sử dụng bất kỳ trong số các muối, các hợp chất hoặc các chế phẩm bất kỳ được bộc lộ và thực hiện bất kỳ trong số các phương pháp hoặc các quy trình được bộc lộ. Phạm vi có thể bảo hộ của sáng chế được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ, và có thể bao gồm các ví dụ khác mà xảy ra với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ví dụ khác như vậy nhằm nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ nếu chúng có các thành phần không khác với ngôn ngữ diễn đạt của các điểm yêu cầu bảo hộ, hoặc nếu chúng bao gồm các thành phần tương đương có các sự khác biệt không đáng kể so với ngôn ngữ diễn đạt của các điểm yêu cầu bảo hộ. Trong khi các phương án ưu tiên của sáng chế được thể hiện và được mô tả trong bản mô tả này, các phương án này được cung cấp chỉ làm ví dụ và không nhằm để giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các thay thế

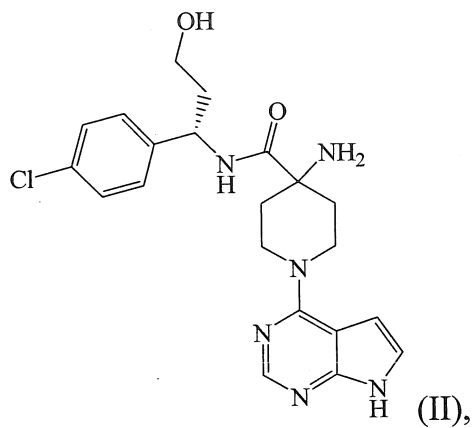
khác nhau cho các phương án được mô tả của sáng chế có thể được thực hiện trong việc thực hành sáng chế. Các đề mục như được sử dụng trong phần này và toàn bộ sự tiết lộ không nhằm mục đích giới hạn. Toàn bộ các tham chiếu (sáng chế và không phải sáng chế) được trích dẫn ở trên được kết hợp bằng cách tham chiếu vào đơn sáng chế này. Việc thảo luận về các tham chiếu này chỉ nhằm mục đích tóm tắt các khẳng định của các tác giả của chúng. Không có sự thừa nhận nào được đưa ra rằng tham chiếu bất kỳ nào (hoặc một phần của tham chiếu bất kỳ nào) là kỹ thuật đã biết liên quan (hoặc toàn bộ kỹ thuật đã biết). Các chủ đơn bảo tồn quyền thách thức tính chính xác và mức độ phù hợp của các tài liệu tham khảo được trích dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt, hoặc luân phiên, trong đó dược phẩm kết hợp này chứa hợp chất có công thức I:

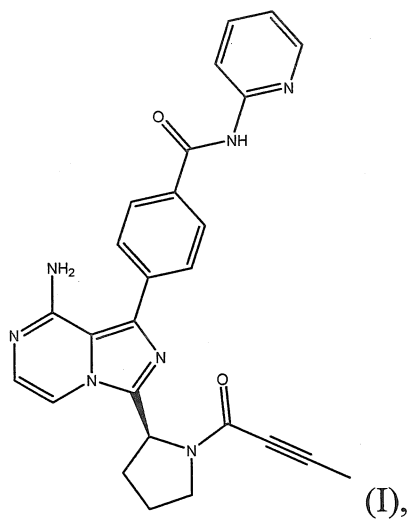


hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức II:

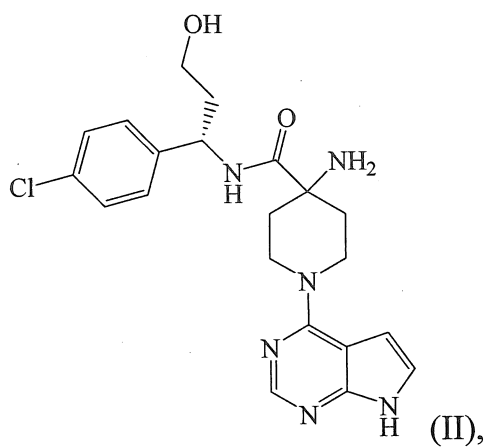


hoặc muối được dụng của chúng.

2. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức I:

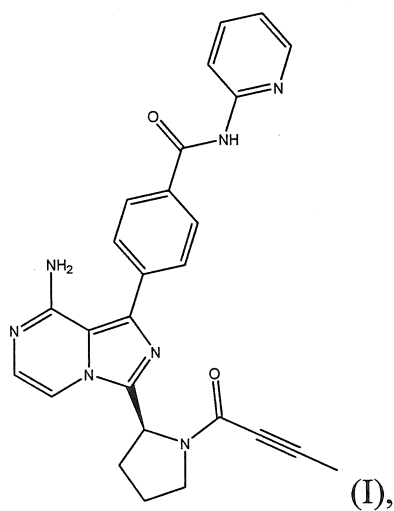


hoặc muối dược dụng của nó, và hợp chất có công thức II:

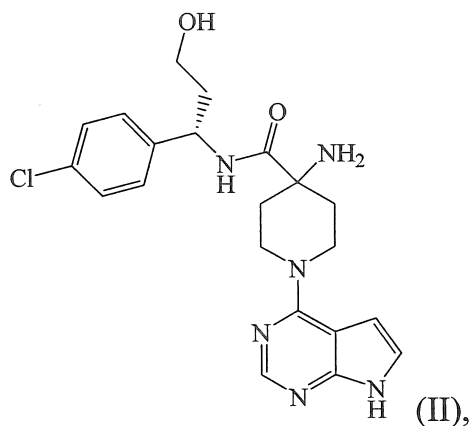


hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh ác tính tế bào B.

3. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối dược dụng của nó, và hợp chất có công thức II:



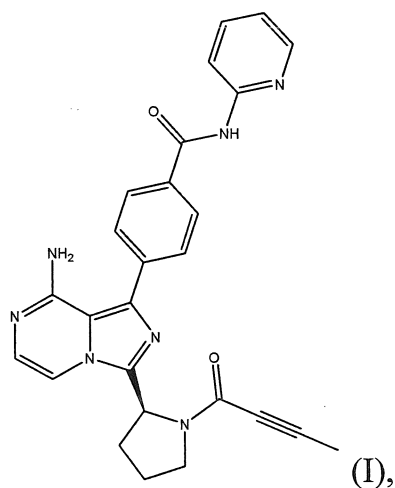
hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ác tính tế bào B.

4. Dược phẩm kết hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm kết hợp này chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 75mg đến 225mg.

5. Dược phẩm kết hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm kết hợp này chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối dược dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 900mg.

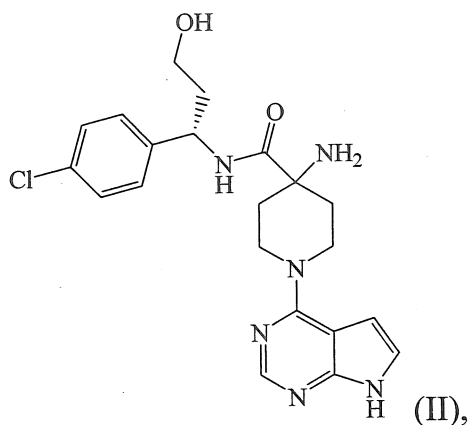
6. Dược phẩm chứa:

hợp chất có công thức I:



hoặc muối dược dụng của nó;

hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó; và

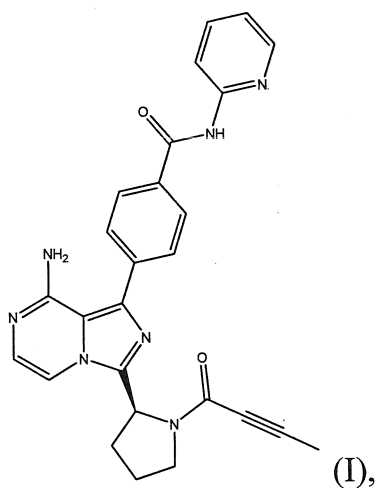
chất mang được dụng.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 75mg đến 225mg.

8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 900mg.

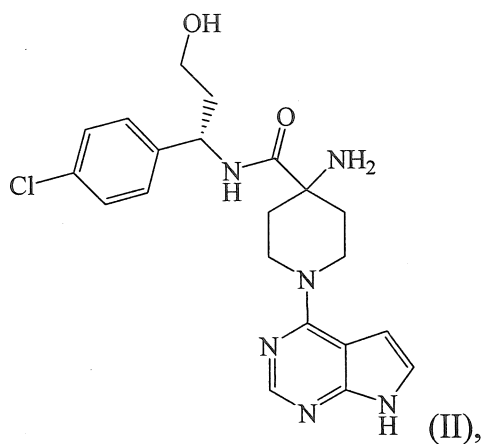
9. Kit chứa:

dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng;

dược phẩm thứ hai chứa hợp chất có công thức II:



hoặc muối dược dụng của nó, và

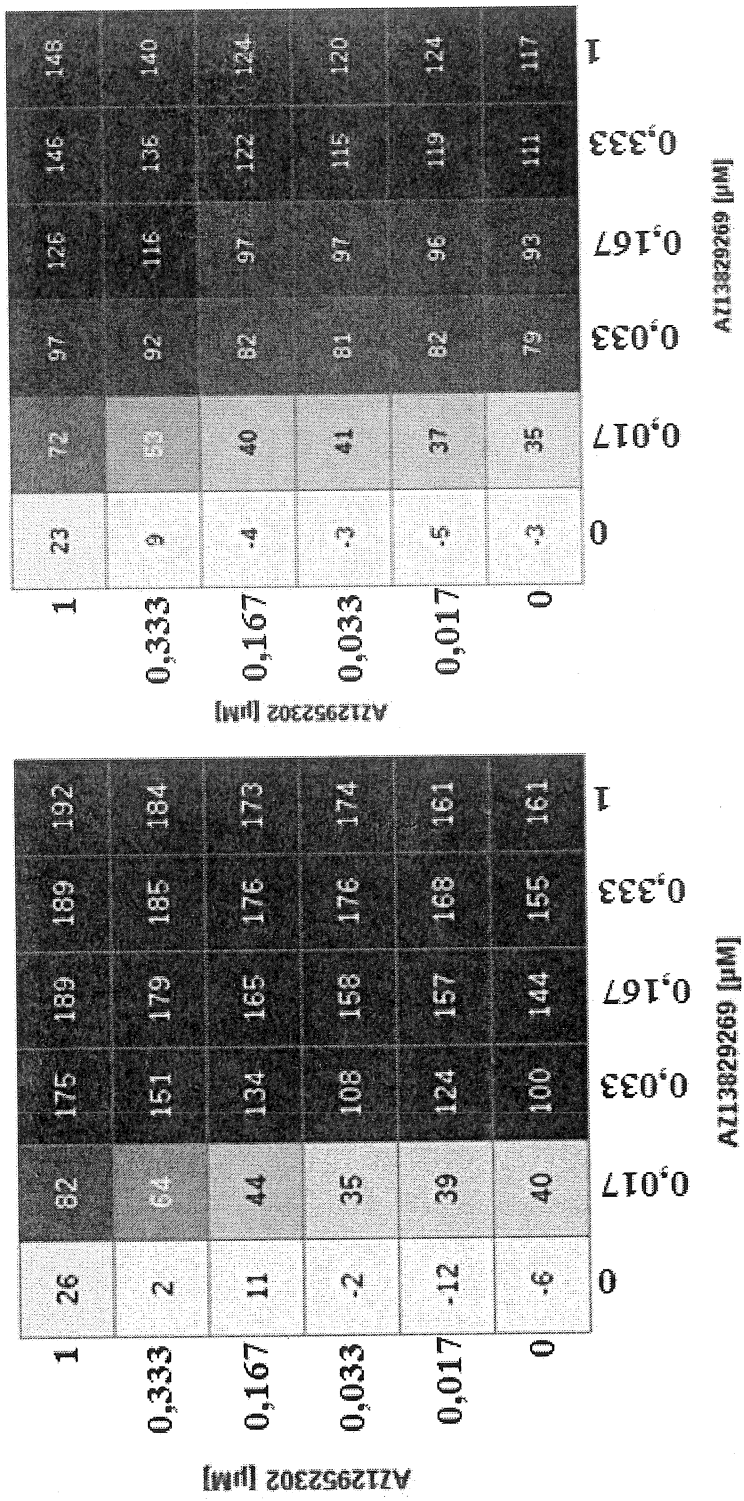
chất mang dược dụng.

10. Kit theo điểm 9, trong đó kit này chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 75mg đến 225mg.

11. Kit theo điểm 9, trong đó kit này chứa hợp chất có công thức II, hoặc muối dược dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 900mg.

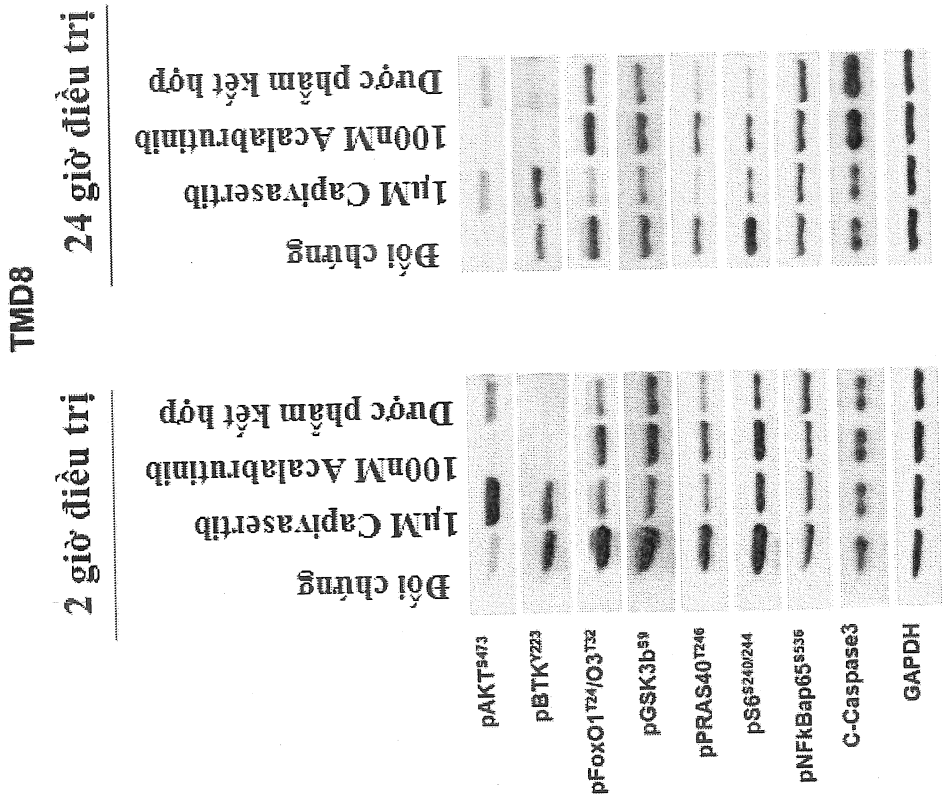
TMD8

OCI-LY10



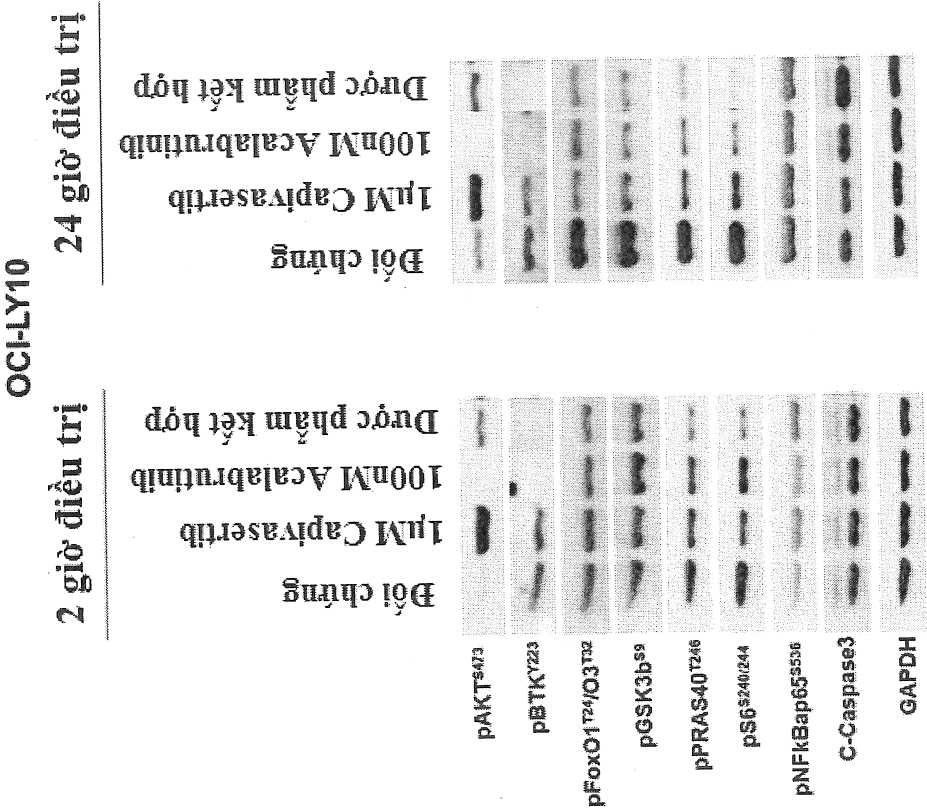
Bản đồ nhiệt tín hiệu kết hợp đối với tế bào TMD8 và tế bào OCI-LY10

Fig.1



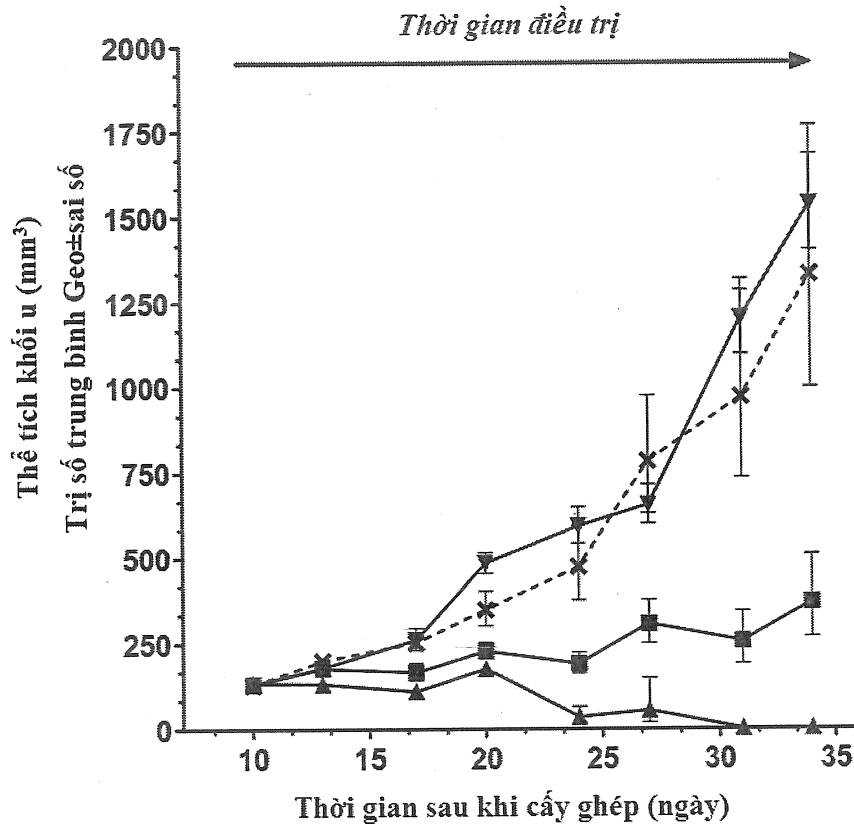
Thăm tách Western đối với tế bào TMD8

Fig.2A



Thăm tách Western đối với tế bào OCI-LY10

Fig.2B



✕ Tá dược lỏng BID 10/14 (liên tục)

■ Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục)

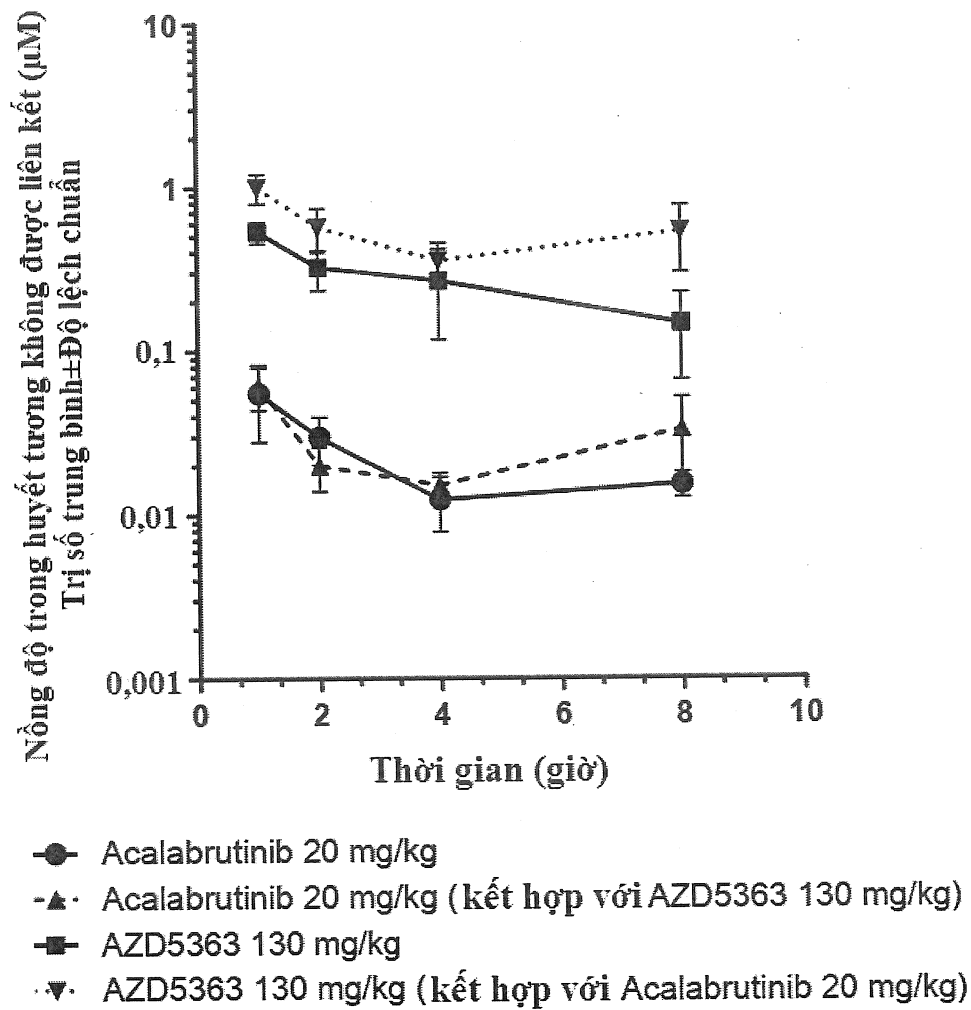
▼ AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

▲ 1. Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ)+

2. AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ) (15 phút sau)

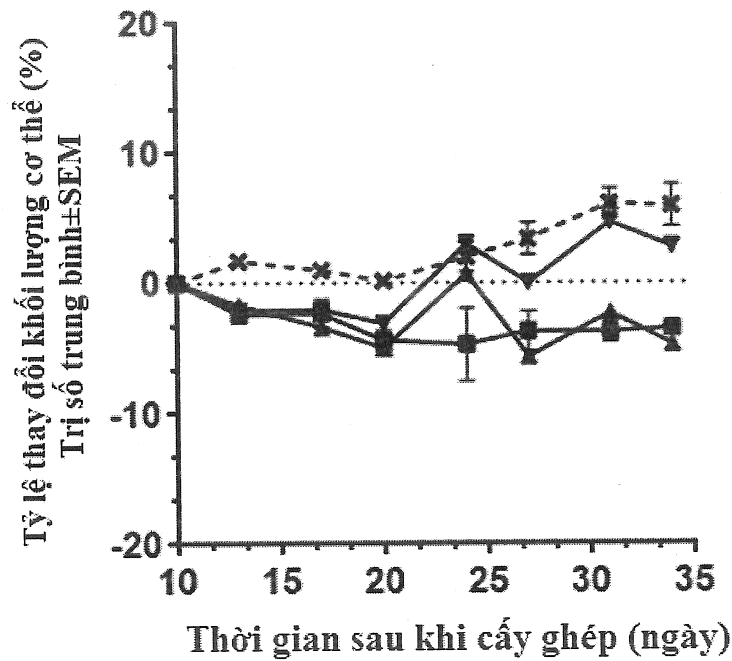
Hiệu quả điều trị trên thể tích khối u trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người

Fig.3



Mức độ hấp thu dược chất ở trạng thái ổn định trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người sau khi điều trị

Fig.4



✕ Tá dược lỏng 0,5% MC, 0,01% Tween-80 BID 10/14 (liên tục)

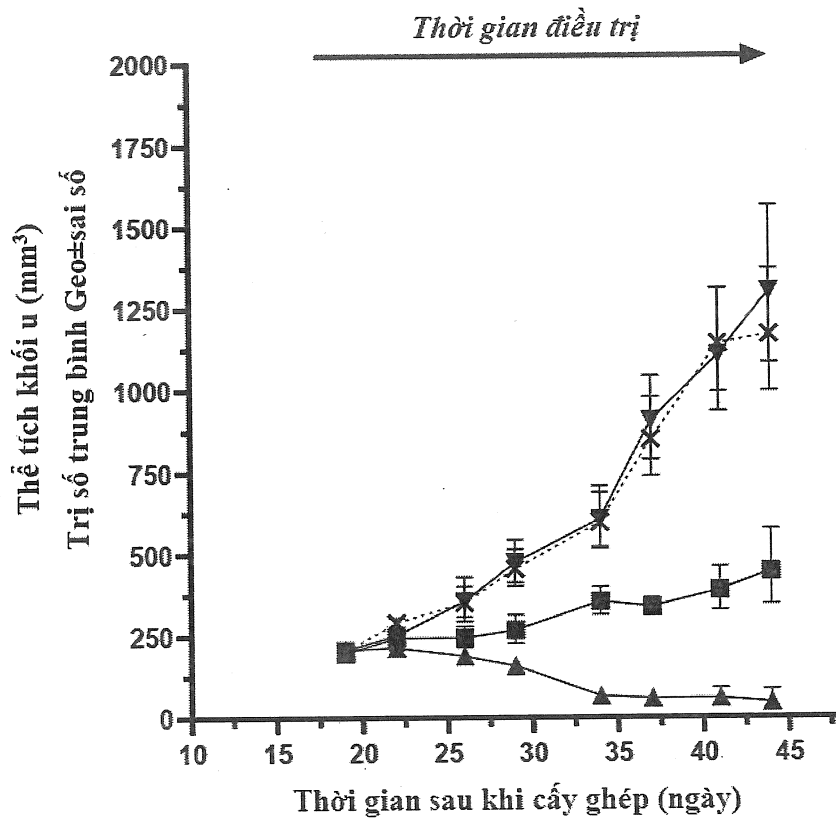
■ Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục)

▲ AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

✚ Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (5 ngày sử dụng/2 ngày nghỉ) + AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

Hiệu quả điều trị trên khối lượng cơ thể trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người

Fig.5



× Tá dược lỏng BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

■ Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục)

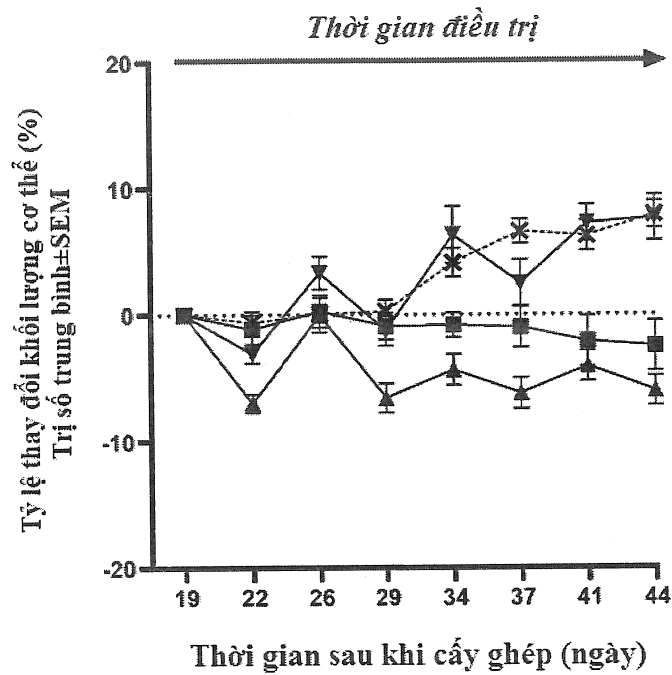
▼ AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

1. Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục) +

2. AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ) (15 phút sau)

Hiệu quả điều trị trên thể tích khối u trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL OCI-LY10 của người

Fig.6



✕ Tá được lỏng BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

■ Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục)

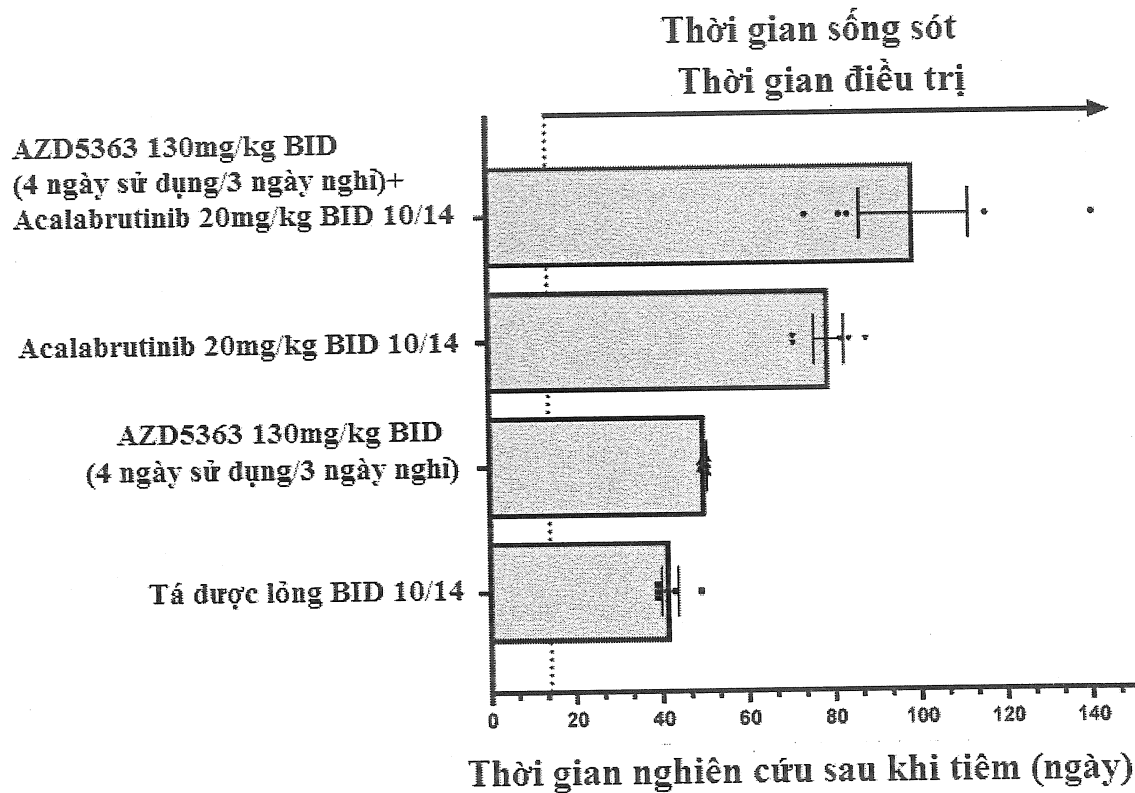
▼ AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ)

1. Acalabrutinib 20mg/kg BID 10/14 (liên tục) +

2. AZD5363 130mg/kg BID 10/14 (4 ngày sử dụng/3 ngày nghỉ) (15 phút sau)

Hiệu quả điều trị trên thể tích khối u trong mô hình chuột nhắt ghép khác loài ABC DLBCL TMD8 của người

Fig.7



Hiệu quả điều trị trên thời gian sống sót trong mô hình chuột nhất ghép khác loài ABC DLBCL TMD8-LUC2 của người lan tảo

Fig.8