



(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

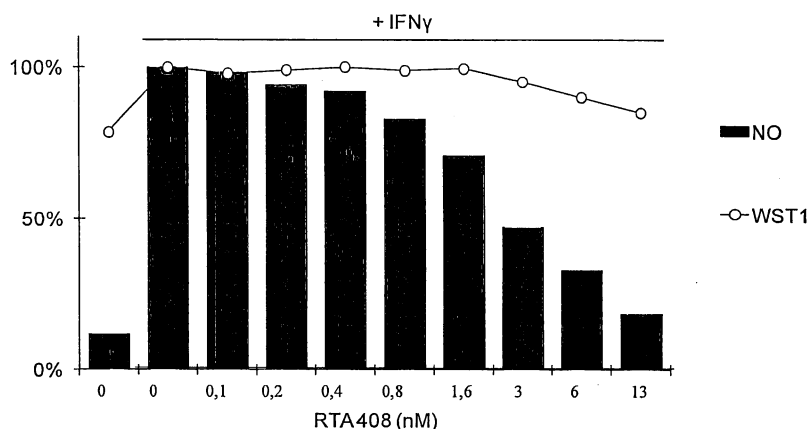
(11) 
1-0021502

(51)⁷ **C07J 63/00, A61K 31/565, A61P 29/00** (13) **B**

(21) 1-2015-04416 (22) 24.04.2014
(86) PCT/US2014/035279 24.04.2014 (87) WO2014/176415 30.10.2014
(30) 61/815,502 24.04.2013 US
(45) 26.08.2019 377 (43) 25.03.2016 336
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America
(72) SHEIKH, Ahmad Y. (US), MATTEI, Alessandra (IT), WANG, Xiu C. (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT 2,2-DIFLOPROPIONAMIT CỦA BARDOXOLON METYL Ở DẠNG ĐA HÌNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS, 14aR,14bS)-11-xyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametyl-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahydropicen-4a-yl)-2,2-diflopropanamit ở dạng đa hình và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến hợp chất *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-xyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametyl-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahydripicen-4a-yl)-2,2-diflopropanamit ở dạng đa hình, trong bản mô tả này cũng được gọi là RTA 408, 63415, hoặc PP415. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này, và kit và vật dụng sản xuất chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

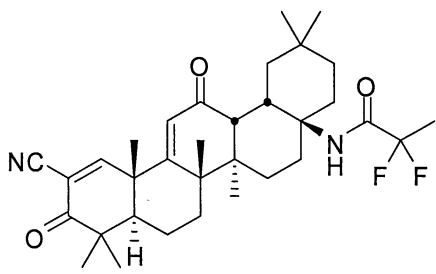
Hoạt tính kháng viêm và chống tăng sinh tế bào của triterpenoit xuất hiện trong tự nhiên, axit oleanolic, đã được cải thiện bằng các cải biến hoá học. Ví dụ, axit 2-xyano-3,12-diooxooleana-1,9(11)-dien-28-oic (CDDO) và các hợp chất liên quan đã được phát triển. Xem ấn phẩm: Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998; Honda *et al.*, 1999; Honda *et al.*, 2000a; Honda *et al.*, 2000b; Honda *et al.*, 2002; Suh *et al.*, 1998; Suh *et al.*, 1999; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005; và patent Mỹ số 8,129,429, 7,915,402, 8,124,799, và 7,943,778. Metyl este, bardoxolon metyl (CDDO-Me), đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng pha II và III để điều trị và ngăn ngừa bệnh thận do đái tháo đường và bệnh thận mạn tính. Xem ấn phẩm: Pergola *et al.*, 2011.

Chất tương tự triterpenoit tổng hợp của axit oleanolic cũng đã được chỉ ra là các chất ức chế của các quy trình viêm tế bào, chẳng hạn như do IFN- γ của nitơ oxit synthaza (iNOS) có thể cảm ứng và COX-2 trong các đại thực bào ở chuột gây ra. Xem ấn phẩm: Honda *et al.*, (2000a), Honda *et al.* (2000b), Honda *et al.* (2002), và patent Mỹ số 8,129,429, 7,915,402, 8,124,799, và 7,943,778. Đã chỉ ra là các hợp chất thu được từ axit oleanolic tác động đến chức năng của nhiều đích protein và do đó điều biến hoạt tính của vài con đường tạo tín hiệu tế bào quan trọng liên quan đến mất cân bằng oxy hóa, kiểm soát chu trình tế bào và chứng viêm (ví dụ, ấn phẩm: Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007, và patent Mỹ số 8,129,429, 7,915,402, 8,124,799, và 7,943,778).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới với profin hoạt tính sinh học khác nhau để điều trị hoặc ngăn ngừa một hoặc nhiều chỉ định do sự thay đổi của profin hoạt tính sinh học của các dẫn xuất triterpenoit đã biết và do tính đa dạng của các bệnh mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng các hợp chất có tác dụng chống oxy hoá và kháng viêm tiềm ẩn và mức độ cao về nhu cầu y học chưa đáp ứng được đối với nhiều bệnh này.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (cũng được gọi là RTA 408, 63415, hoặc PP415):



ở dạng đa hình.

Theo một trong hai phương án được yêu cầu bảo hộ, hợp chất ở dạng đa hình là tinh thể, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm các đỉnh ở khoảng 10,601, 11,638, 12,121, 13,021, 13,435, 15,418, 15,760, 17,830, 18,753, và 19,671 $^{\circ}2\theta$. Theo một số phương án, giản đồ nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$) là hầu như được thể hiện trên Fig.53.

Theo phương án còn lại trong hai phương án được yêu cầu bảo hộ, hợp chất ở dạng đa hình là tinh thể, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm các đỉnh ở khoảng 7,552, 10,339, 11,159, 12,107, 14,729, 15,329, 15,857, 16,824, 17,994, 18,344, 19,444, 19,764, 20,801, và 22,414 $^{\circ}2\theta$. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X ($\text{CuK}\alpha$) là hầu như được thể hiện trên Fig.56.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa thành phần hoạt tính gồm có hợp chất ở dạng đa hình nêu trên và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng: qua đường miệng, trong mô mỡ, trong động mạch, trong khớp, trong sọ, trong da, trong thương tổn, trong cơ, trong mũi, trong

mắt, trong màng ngoài tim, trong màng bụng, trong màng phổi, trong tuyến tiền liệt, trong trực tràng, trong vỏ não, trong khí quản, trong khối u, trong rốn, trong âm đạo, trong tĩnh mạch, trong phế nang, trong dịch kính, liposom, khu trú, niêm mạc, ngoài đường tiêu hoá, trực tràng, dưới kết mạc, dưới da, dưới lưỡi, khu trú, qua khoang miệng, qua da, qua âm đạo, trong chế phẩm dạng kem, trong chế phẩm lipid, qua ống thông dò, qua thụt rửa, qua việc truyền liên tục, qua việc truyền, qua việc xông, qua việc tiêm, qua việc phân phối cục bộ, hoặc qua việc tưới máu cục bộ. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng, trong động mạch, trong tĩnh mạch hoặc dùng khu trú. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế như viên nang cứng hoặc mềm, viên nén, xi-rô, huyền phù, thể phân tán dạng rắn, xốp hoặc còn ngọt. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm chất làm tăng cường độ tan và khả năng phân tán. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chất đa hình được tạo huyền phù trong dầu vừng.

Theo các phương án khác, dược phẩm được bào chế để dùng cục bộ. Theo các phương án khác, dược phẩm được bào chế ở dạng thuốc xức ngoài da, kem gel, dầu, thuốc mỡ, sáp hoặc hỗn dịch. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế ở dạng thuốc xức ngoài da, kem hoặc như gel. Theo một số phương án, lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% trọng lượng, khoảng từ 0,01% đến 3% trọng lượng, hoặc 0,01%, 0,1%, 1%, hoặc 3% trọng lượng.

Theo một khía cạnh khác, bản mô tả mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh kết hợp với chứng viêm hoặc mất cân bằng oxy hóa ở người bệnh cần điều trị này, bao gồm cho người bệnh này dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của dược phẩm như được mô tả trên đây hoặc dưới đây. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-xyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametyl-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahydricen-4a-yl)-2,2-diflopropanamit (hoặc RTA 408, 63415, hoặc PP415) ở dạng đa hình hoặc dược phẩm bao gồm bất kỳ trong số các thực thể nêu trên và chất mang dược dụng (bao gồm, ví dụ, dược phẩm được mô tả trên đây), để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh kết hợp với chứng viêm hoặc mất cân bằng oxy hóa. Sáng chế cũng mô tả

việc sử dụng hợp chất ở dạng đa hình nêu trên hoặc được phẩm để tạo ra thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh kết hợp với chứng viêm hoặc mất cân bằng oxy hóa. Theo một số phương án, tình trạng bệnh được kết hợp với chứng viêm. Theo các phương án khác, tình trạng bệnh được kết hợp với mất cân bằng oxy hóa. Theo một số phương án, tình trạng bệnh là bệnh hoặc rối loạn da, sự nhiễm trùng, chứng viêm da, viêm khớp xương mạn tính, bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm ruột, sự biến chứng do sự phơi nhiễm cục bộ hoặc toàn thân với phóng xạ ion hoá, viêm niêm mạc, suy cơ quan cấp tính hoặc mạn tính, bệnh gan, viêm tụy, rối loạn mắt, bệnh phổi hoặc bệnh đái tháo đường.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-xyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametyl-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahydricen-4a-yl)-2,2-diflopropanamit (hoặc RTA 408) ở dạng đa hình hoặc được phẩm bao gồm bất kỳ trong số các thực thể được kể đến trên đây và chất mang được dụng (bao gồm, ví dụ, được phẩm được mô tả trên đây), để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được chọn từ bệnh hoặc rối loạn da, sự nhiễm trùng, chứng viêm da, viêm khớp xương mạn tính, bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm ruột, sự biến chứng do sự phơi nhiễm cục bộ hoặc toàn thân với phóng xạ ion hoá, viêm niêm mạc, suy cơ quan cấp tính hoặc mạn tính, bệnh gan, viêm tụy, rối loạn mắt, bệnh phổi, hoặc bệnh đái tháo đường. Do đó, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được kể đến trên đây, chất đa hình hoặc được phẩm để tạo ra thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được chọn từ bệnh hoặc rối loạn da, sự nhiễm trùng, chứng viêm da, viêm khớp xương mạn tính, bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm ruột, sự biến chứng do sự phơi nhiễm cục bộ hoặc toàn thân với phóng xạ ion hoá, viêm niêm mạc, suy cơ quan cấp tính hoặc mạn tính, bệnh gan, viêm tụy, rối loạn mắt, bệnh phổi, hoặc bệnh đái tháo đường. Bản mô tả cũng đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được chọn từ bệnh hoặc rối loạn da, sự nhiễm trùng, chứng viêm da, viêm khớp xương mạn tính, bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm ruột, sự biến chứng do sự phơi nhiễm cục bộ hoặc toàn thân với phóng xạ ion hoá, viêm niêm mạc, suy cơ quan cấp tính hoặc mạn tính, bệnh gan, viêm tụy, rối loạn mắt, bệnh phổi, hoặc bệnh đái tháo đường ở người bệnh cần điều trị này, phương pháp bao gồm cho người

bệnh này dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất ở dạng đa hình hoặc được phẩm được kể đến trên đây.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh là bệnh hoặc rối loạn da như chứng viêm da, bỏng nhiệt hoặc hoá chất, vết thương mạn tính, mụn trứng cá, chứng rụng tóc, các rối loạn nang lông khác, bệnh thượng bì bóng nước, sự râm nắng, các biến chứng của sự râm nắng, rối loạn nhiễm sắc tố da, tình trạng bệnh da liên quan đến sự lão hoá; vết thương sau phẫu thuật, sẹo do thương tổn da hoặc bỏng, bệnh vẩy nến, sự biểu hiện bệnh da về bệnh tự miễn dịchs hoặc bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, bệnh ung thư da; hoặc rối loạn liên quan đến sự tăng sinh quá mức của tế bào da. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn da là chứng viêm da. Theo một số phương án, chứng viêm da là chứng viêm da dị ứng, chứng viêm da lạc chỗ dị ứng, chứng viêm da do phơi nhiễm với hoá chất, hoặc chứng viêm da do phóng xạ gây ra. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn da là vết thương mạn tính. Theo một số phương án, vết thương mạn tính là loét do đái tháo đường, loét điểm tuỷ, hoặc loét tĩnh mạch. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn da là sự rụng tóc. Theo một số phương án, sự rụng tóc được chọn từ chứng rụng tóc hoặc sự rụng tóc do được chất gây ra. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn da là rối loạn nhiễm sắc tố da. Theo một số phương án, rối loạn nhiễm sắc tố da là bệnh bạch tạng. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn da là rối loạn liên quan đến sự tăng sinh quá mức của tế bào da. Theo một số phương án, rối loạn có liên quan đến sự tăng sinh quá mức của tế bào da là bệnh tăng sừng hoá.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là bệnh tự miễn dịch, như bệnh viêm khớp mạn tính, luput, bệnh Crohn, hoặc bệnh vẩy nến. Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là bệnh gan, như bệnh gan nhiễm mỡ hoặc bệnh viêm gan.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là rối loạn mắt, như viêm màng mạch nho, thoái hoá điểm vàng, bệnh tăng nhãn áp, phù điểm vàng do đái tháo đường, bệnh viêm mí mắt, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh hoặc rối loạn của màng trong màng sàng, chứng viêm sau phẫu thuật, mắt khô, viêm màng kết dị ứng hoặc dạng viêm màng kết. Theo một số phương án, rối loạn mắt là sự thoái hoá điểm vàng. Theo một số phương án, sự thoái hoá điểm vàng là dạng khô. Theo các phương án khác, sự thoái hoá điểm vàng là dạng ướt. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn của màng trong màng sàng là sự loạn dưỡng màng sàng màng trong Fuchs.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là bệnh phổi, như bệnh viêm phổi, chứng xơ hoá phổi, COPD, bệnh hen, chứng xơ nang, hoặc chứng xơ hoá phổi tự phát. Theo một số phương án, COPD là do khói thuốc lá gây ra.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là sự nhiễm trùng. Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là viêm niêm mạc là do liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu gây ra. Theo một số phương án, viêm niêm mạc có mặt qua đường miệng. Theo các phương án khác, tình trạng bệnh được kết hợp với sự phơi nhiễm với phóng xạ. Theo một số phương án, sự phơi nhiễm với phóng xạ dẫn đến chứng viêm da. Theo một số phương án, sự phơi nhiễm với phóng xạ là cấp tính. Theo các phương án khác, sự phơi nhiễm với phóng xạ là được phân đoạn.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh là bệnh ung thư. Theo một số phương án không hạn chế, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu, ung thư hệ bạch huyết, đa u tủy hoặc bệnh ung thư vú, da, phổi, tuyến tụy, gan, dạ dày, ruột non, ruột già hoặc ruột kết, túi mật, thực quản, buồng trứng, màng trong tử cung, cổ tử cung, niêm mạc miệng hoặc mũi, não, tuyến tiền liệt, bàng quang, đường niệu-sinh dục, tinh hoàn, thận, cơ quan sinh dục ngoài, tuyến giáp hoặc mô cơ. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô hoặc sacôm.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm của sáng chế được dùng trước hoặc ngay sau khi đối tượng được điều trị bằng liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp hoá học trị liệu hoặc cả hai. Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm của sáng chế được dùng trước và sau khi đối tượng được điều trị bằng liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp hoá học trị liệu hoặc cả hai. Theo một số phương án, tác dụng của dược phẩm của sáng chế là làm giảm các tác dụng phụ của liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp hoá học trị liệu hoặc liệu pháp điều trị phóng xạ và hoá học kết hợp, bao gồm viêm niêm mạc và chứng viêm da. Theo một số phương án, tác dụng của dược phẩm của sáng chế là làm tăng cường hiệu quả của liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp hoá học trị liệu hoặc liệu pháp điều trị phóng xạ và hoá học kết hợp. Theo một số phương án, tác dụng của dược phẩm của sáng chế là làm giảm tác dụng phụ của và làm tăng hiệu quả của liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp điều trị hoá học hoặc liệu pháp điều trị phóng xạ và hoá học kết hợp.

Liệu pháp điều trị tổ hợp cũng được dự định bởi sáng chế. Ví dụ, đối với các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm, phương pháp này còn có thể bao gồm việc điều trị được chọn từ nhóm gồm có cho dùng lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của dược chất thứ hai, liệu pháp điều trị phóng xạ, liệu pháp điều trị gen và phẫu thuật. Các phương pháp này còn có thể bao gồm (1) cho tế bào khối u tiếp xúc với hợp chất trước khi cho tế bào khối u tiếp xúc với dược chất thứ hai, (2) cho tế bào khối u tiếp xúc với dược chất thứ hai trước khi cho tế bào khối u tiếp xúc với hợp chất hoặc (3) cho tế bào khối u tiếp xúc với hợp chất và dược chất thứ hai đồng thời. Dược chất thứ hai có thể, theo một số phương án, là thuốc kháng sinh, chất kháng viêm, chất kháng khối u ung thư, chất chống tăng sinh tế bào, chất kháng virus, chất điều biến miễn dịch hoặc ngăn chặn miễn dịch. Dược chất thứ hai có thể là chất alkyl hoá, chất điều biến thụ thể androgen, chất phá vỡ khung tế bào, chất điều biến thụ thể estrogen, chất ức chế histon-deacetylaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế prenyl-protein transferaza, chất điều biến thụ thể retinoit, chất ức chế topoisomeraza hoặc chất ức chế tyrosin kinaza. Theo một số phương án, dược chất thứ hai là 5-azacitidin, 5-flouraxil, axit 9-cis-retinoic, actinomycin D, alitretinoin, axit all-trans-retinoic, annamycin, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroten, bosutinib, busulfan, capecitabin, carboplatin, carmustin, CD437, cediranib, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamid, cytarabin, dacarbazin, dasatinib, daunorubicin, decitabin, docetaxel, dolastatin-10, doxifluridin, doxorubicin, doxorubicin, epirubicin, erlotinib, etoposid, etoposid, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, ozogamicin, hexametylmelamin, idarubicin, ifosfamid, imatinib, irinotecan, isotretinoin, ixabepilone, lapatinib, LBH589, lomustin, mechlorethamin, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, mitomycin, mitoxantron, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosoure, oxaliplatin, paclitaxel, plicamycin, procarbazine, semaxanib, semustin, natri butyrat, natri phenylacetat, streptozotocin, axit suberoylanilic hydroxamic, sunitinib, tamoxifen, teniposid, thiopeta, tioguanin, topotecan, TRAIL, trastuzumab, tretinoin, trichostatin A, axit valproic, valrubicin, vandetanib, vinblastin, vincristin, vindesin hoặc vinorelbin.

Các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh với thành phần viêm ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt

được phẩm cũng được dự định. Bệnh có thể là, ví dụ, luput hoặc bệnh viêm khớp mạn tính. Bệnh có thể là bệnh viêm ruột, như bệnh Crohn hoặc viêm loét ruột kết. Bệnh với các thành phần viêm có thể là bệnh tim mạch. Bệnh với thành phần viêm có thể là bệnh đái tháo đường, như bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. RTA 408 cũng có thể được sử dụng để điều trị các biến chứng kết hợp với bệnh đái tháo đường. Các biến chứng này đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh mạch vành tim, chứng đột quy, bệnh mạch ngoại vi, bệnh cao huyết áp, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh hoại tử cơ, bệnh vồng mạc và hội chứng chuyển hoá (hội chứng X). Bệnh với thành phần viêm có thể là bệnh da, như bệnh vẩy nến, mụn trứng cá hoặc chứng viêm da lạc chỗ dị ứng. Việc dùng RTA 408 trong phương pháp điều trị bệnh da có thể là ví dụ, dùng khu trú hoặc qua đường miệng.

Bệnh với thành phần viêm có thể là hội chứng chuyển hoá (hội chứng X). Người bệnh có hội chứng này được khác biệt do có ba hoặc nhiều triệu chứng được chọn từ nhóm gồm năm triệu chứng sau đây: (1) béo phì bụng; (2) tăng triglyxerit huyết; (3) lipoprotein cholesterol mật độ cao thấp (HDL); (4) huyết áp cao; và (5) glucoza tăng nhanh, mà có thể nằm trong khoảng đặc trưng của bệnh đái tháo đường typ 2 nếu người bệnh cũng mắc bệnh đái tháo đường. Mỗi trong số các triệu chứng này được xác định trong Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, hoặc ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. Người bệnh mắc hội chứng chuyển hoá, nếu những người bệnh này có hoặc phát triển bệnh đái tháo đường hiển nhiên, có nguy cơ gia tăng phát triển các biến chứng đại mạch và vi mạch mà được liệt kê trên đây mà xảy ra với bệnh đái tháo đường typ 2 như chứng xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành tim.

Phương pháp chung khác của sáng chế đưa ra phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm. Bệnh tim mạch có thể là, ví dụ, chứng xơ vữa động mạch, bệnh cơ tim, bệnh tim bẩm sinh, bệnh suy tim xung huyết, viêm cơ tim, bệnh tim do thấp khớp, bệnh van tim, bệnh động mạch vành, viêm màng trong tim hoặc chứng nhồi máu cơ tim. Liệu pháp điều trị tổ hợp cũng được dự định đối với các

phương pháp này. Ví dụ, các phương pháp này còn có thể bao gồm việc cho dùng lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của dược chất thứ hai. Dược chất thứ hai có thể là, ví dụ, dược chất giảm cholesterol, kháng tăng lipit huyết, chất chẹn kênh canxi, chất chống tăng huyết áp hoặc chất ức chế HMG-CoA reductaza. Các ví dụ không hạn chế về dược chất thứ hai bao gồm amlodipin, aspirin, ezetimibe, felodipin, lacidipin, lercanidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin hoặc nitrendipin. Các ví dụ không hạn chế khác về dược chất thứ hai bao gồm atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidin, doxazosin, indoramin, labetalol, metyldopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, phenoxybenzamin, phentolamine, pindolol, prazosin, propranolol, terazosin, timolol hoặc tolazolin. Dược chất thứ hai có thể là, ví dụ, statin, như atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin hoặc simvastatin.

Các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hoá thần kinh ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm là cũng được dự định. Bệnh thoái hoá thần kinh có thể, ví dụ, được chọn từ nhóm gồm có bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington và xơ cứng cơ bên. Theo các phương án cụ thể, bệnh thoái hoá thần kinh là bệnh Alzheimer. Theo các phương án cụ thể, bệnh thoái hoá thần kinh là MS, như MS tiến triển sơ cấp, tiến triển thứ cấp giảm tái phát hoặc tái phát tiến triển. Đối tượng có thể là, ví dụ, động vật linh trưởng. Đối tượng có thể là con người.

Theo các phương án cụ thể về phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hoá thần kinh ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm, việc điều trị ngăn chặn sự myelin hoá khủ của tế bào thần kinh ở não hoặc tủy sống của đối tượng. Theo một số phương án, điều trị ngăn chặn sự myelin hoá khủ viêm. Theo một số phương án, việc điều trị ngăn chặn việc cắt ngang của axon tế bào thần kinh ở não hoặc tủy sống của đối tượng. Theo một số phương án, việc điều trị ngăn chặn sự cắt ngang sợi trục ở não hoặc tủy sống của đối tượng. Theo một số phương án, điều trị ngăn chặn sự gây chết theo lập trình của tế bào thần kinh ở não hoặc tủy sống của đối tượng. Theo một số phương án, việc điều trị kích thích sự tái myelin hoá của axon tế bào thần kinh ở não hoặc tủy sống của đối tượng. Theo một số phương án, việc điều trị phục hồi chức năng bị mất sau khi bị MS tấn

công. Theo một số phương án, việc điều trị ngăn ngừa sự tấn công MS mới. Theo một số phương án, việc điều trị ngăn ngừa sự bất lực do MS tấn công.

Một khía cạnh chung của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn được khác biệt bởi việc biểu hiện quá mức của gen iNOS ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Khía cạnh cung khác của sáng chế mô tả phương pháp ức chế việc sản xuất nitơ oxit do IFN- γ gây ra ở tế bào của đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Phương án khác nữa của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của gen COX-2 ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Phương pháp điều trị bệnh trong thận/thận (RKD) ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm cũng được dự định. Xem đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/352,473. RKD có thể do, ví dụ, chấn thương độc tố gây ra. Chấn thương độc tố có thể do, ví dụ, chất tạo hình ảnh hoặc dược chất gây ra. Dược chất có thể là liệu pháp hoá học trị liệu, chẳng hạn. RKD có thể là do thương tổn do thiếu máu cục bộ/tái tưới gây ra, theo một số phương án. Theo một số phương án, RKD do bệnh đái tháo đường hoặc bệnh cao huyết áp gây ra. RKD có thể là do bệnh tự miễn dịch gây ra. RKD còn có thể được xác định như RKD mạn tính hoặc RKD cấp tính.

Trong một số phương pháp điều trị bệnh trong thận/thận (RKD) ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm, đối tượng đã trải qua hoặc đang trải qua sự thẩm tách. Theo một số phương án, đối tượng đã trải qua hoặc là ứng viên để trải qua việc ghép thận. Đối tượng có thể là động vật linh trưởng. Động vật linh trưởng có thể là con người. Đối tượng trong phương pháp này hoặc phương pháp khác bất kỳ có thể là, ví dụ, bò, ngựa, chó, mèo, lợn, chuột cống, chuột nhắt hoặc chuột lang.

Cũng được dự định bởi sáng chế là phương pháp cải thiện tốc độ lọc cầu thận hoặc hệ số sạch creatinin ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm được dùng theo liều đơn/ngày. Theo các phương án khác, dược phẩm được dùng nhiều hơn một liều/ngày. Theo một số phương án, dược phẩm được dùng với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Theo một số phương án, hoạt chất được dùng với liều nằm trong khoảng từ 1mg/kg đến 2000mg/kg. Theo các phương án khác, liều nằm trong khoảng từ 3mg/kg đến 100mg/kg. Theo các phương án khác, liều bằng khoảng 3, 10, 30, hoặc 100mg/kg.

Theo các phương án khác, dược phẩm được dùng khu trú. Theo một số phương án, việc dùng khu trú được dùng cho da. Theo các phương án khác, việc dùng khu trú được dùng cho mắt.

Theo các phương án khác, dược phẩm được dùng qua đường miệng. Theo các phương án khác, dược phẩm được dùng trong mắt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ sau đây tạo thành một phần của sáng chế và được kết hợp nhằm giải thích rõ hơn nữa một số khía cạnh của sáng chế. Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn khi tham khảo một trong số các hình vẽ này kết hợp với phần mô tả chi tiết của các phương án cụ thể được thể hiện trong bản mô tả này.

Fig.1 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với việc sản xuất nitơ oxit do IFN γ gây ra và khả năng sống sót của tế bào ở tế bào RAW264.7.

Các hình vẽ Fig.2a và Fig.2b – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự hoạt động của yếu tố đáp ứng chất chống oxy hoá: (a) hoạt tính NQO1-ARE luciferaza; (b) hoạt tính GSTA2-ARE luciferaza.

Các hình vẽ từ Fig.3a đến Fig.3d – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự biểu hiện gen đích Nrf2 trong nguyên bào sợi phổi HFL1: (a) NQO1; (b) HMOX1; (c) GCLM; (d) TXNRD1.

Các hình vẽ từ Fig.4a đến Fig.4d – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự biểu hiện gen đích Nrf2 trong tế bào biểu mô phế quản BEAS-2B: (a) NQO1; (b) HMOX1; (c) GCLM; (d) TXNRD1.

Các hình vẽ Fig.5a và Fig.5b – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với hàm lượng protein đích Nrf2: (a) tế bào SH-SY5Y; tế bào (b) BV2.

Fig.6 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với hoạt tính enzym NQO1 trong tế bào RAW264.7.

Fig.7– Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với tổng hàm lượng glutathion trong dòng tế bào gan AML-12.

Fig.8 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 dùng làm chất đánh dấu của NADPH đối với sự hấp thụ WST-1.

Các hình vẽ từ Fig.9a đến Fig.9d – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự biểu hiện của gen có liên quan đến quá trình tổng hợp NADPH: (a) H6PD; (b) PGD; (c) TKT; (d) ME1.

Fig.10– Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự hoạt hoá do $\text{TNF}\alpha$ gây ra của cấu trúc thông báo NF- κ B luciferaza.

Fig.11 – Hình vẽ thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự phosphoryl hoá của I κ B α do $\text{TNF}\alpha$ gây ra.

Các hình vẽ từ Fig.12a đến Fig.12d – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với sự biểu hiện gen transaminaza: (a) ALT1 (GPT1); (b) ALT2 (GPT2); (c) AST1 (GOT1); (d) AST1 (GOT2). Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê so với nhóm đối chứng (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$).

Fig.13 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với hàm lượng pyruvat trong tế bào cơ được nuôi cấy (* $P < 0,05$).

Fig.14– Là đồ thị thể hiện hoạt tính RTA 408 trong mô hình viêm qua trung gian LPS phổi (% thay đổi về xytokin tiền viêm so với điều trị LPS). RTA 408 được dùng QD $\times 3$ ở thời điểm 0, 24, và 48 giờ tiếp theo LPS một giờ sau liều cuối cùng của RTA 408 ở chuột giống cái BALB/c. Động vật bị giết 20 giờ sau khi dùng LPS. BALF được thử nghiệm đối với sự biểu hiện xytokin tiền viêm. RTA 408 làm giảm xytokin tiền

viêm: Việc giảm phụ thuộc liều được quan sát, với việc giảm đỉnh nằm trong khoảng từ 50% đến 80% trong TNF, IL-6, và IL-12.

Các hình vẽ Fig.15a và Fig.15b – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với bệnh viêm phổi do LPS gây ra ở chuột: (a) xytokin viêm; (b) các đích Nrf2. Phương pháp: RTA 408 được dùng cho chuột BALB/c giống cái ($n = 10$) QD×6 ở các thời điểm 0, 24, 48, 72, 96, và 120 giờ tiếp theo LPS ở 121 giờ với động vật bị giết ở 141 giờ. Sự biểu hiện của protein xytokin tiền viêm được thử nghiệm trong BALF; các chỉ thị sinh học Nrf2 được thử nghiệm trong phổi. Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê so với nhóm đối chứng nước muối ($*P < 0,05$; $**P < 0,01$; $***P < 0,001$).

Các hình vẽ Fig. 16a và Fig.16b –RTA 408 làm giảm sự thâm nhiễm BALF trong bệnh viêm phổi do bleomycin gây ra: (a) số lượng tế bào chất lưu BAL; (b) thể trọng. RTA 408 được dùng QD×39 vào các ngày -10 đến 28 ở chuột C57BL/6. Bleomycin được dùng vào ngày 0. Trọng lượng hàng ngày được đo. Số lượng tế bào chất lưu BAL thu được lúc bị giết. Việc giảm đáng kể sự thâm nhiễm viêm được quan sát. Không có sự cải thiện đáng kể về điểm số viêm mạn tính, xơ hoá kẽ hoặc số lượng locus xơ hoá được quan sát.

Các hình vẽ Fig.17a và Fig.17b – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với chứng xơ hoá phổi do bleomycin gây ra ở chuột: (a) PMN; (b) Hydroxyprolin. Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê so với nhóm đối chứng bleomycin ($*P < 0,05$).

Fig.18 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với enzym đích Nrf2 trong phổi của chuột với chứng xơ hoá phổi do bleomycin gây ra. Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê so với nhóm đối chứng nước muối ($*P < 0,05$; $**P < 0,01$; $***P < 0,001$).

Các hình vẽ từ Fig.19a đến Fig.19e – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với COPD do khói thuốc lá gây ra ở chuột: (a) KC; (b) IL-6; (c) TNF- α ; (d) IFN- γ ; (e) RANTES. RTA 408 (63415) được thử nghiệm ở mức liều lượng 3mg/kg (thấp), 10mg/kg (trung bình), và 30mg/kg (cao). Chất tương tự AIM (63355) được thử nghiệm trong cùng nghiên cứu để so sánh. Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê so với nhóm đối chứng CS.

Fig.20 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với enzym đích Nrf2 ở phổi từ chuột mắc COPD do khói thuốc lá gây ra. Dấu hoa thị cho biết sự khác nhau đáng kể so với nhóm đối chứng nước muối (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$). Dấu chữ thập thể hiện sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê từ chuột bị phơi nhiễm với khói thuốc lá và được dùng tá dược dạng lỏng ($\dagger P < 0,05$).

Các hình vẽ từ Fig.21a đến Fig.2d – Thể hiện thể trọng là hàm của thời gian của chuột BALB/c được điều trị 63415 mà có tác dụng làm mô hình nhiễm trùng. LPS được dùng cho tất cả các động vật vào ngày 0. (a) Thể trọng: 63415, (b) Thể trọng: RTA 405, (c) LPS hệ thống: % sống: 63415, (d) LPS hệ thống: % sống: RTA 405. RTA 408 và 63415 được dùng QD $\times$ 5 vào các ngày -2 đến 2. 63415 cải thiện sự sống.

Fig.22– hoạt tính RTA 408 trong mô hình viêm niêm mạc miệng do phóng xạ gây ra. RTA 405 hoặc RTA 408 (63415) được dùng BID $\times$ 20 vào các ngày -5 đến -1 và các ngày 1 đến 15 cho chuột Syrian Golden Hamsters. Sự phóng xạ xảy ra vào ngày 0. Điểm số viêm niêm mạc nằm trong khoảng từ 0 đến 5 dựa vào sự biểu thị lâm sàng (0: hoàn toàn khỏe mạnh; 1-2: ban đỏ từ nhẹ đến trầm trọng; 3-5: mức độ loét thay đổi). RTA 408 (63415) có nghĩa là viêm niêm mạc được cải thiện một cách hoàn toàn ở 30mg/kg và 100mg/kg với việc giảm loét 36%.

Fig.23 – Là đồ thị thể hiện sự phù hợp cảm ứng gen đích Nrf2 từ RTA 408 (63415) nghiên cứu độ độc của chuột 14 ở chuột C57BL/6. ARN thông tin của gen đích Nrf2 được đánh giá ở gan của chuột điều trị PO QD $\times$ 14. Sự gia tăng đáng kể về sự biểu hiện của ARN thông tin đối với nhiều gen đích Nrf2 được quan sát và phù hợp với sự phơi nhiễm mô.

Các hình vẽ Fig.24a và Fig.24b– Là đồ thị thể hiện sự cảm ứng gen đích Nrf2 ở gan chuột bởi RTA 408 (63415): (a) Gen đích; (b) Chất điều hoà âm tính. ARN thông tin của gen đích Nrf2 được đánh giá ở gan của chuột được điều trị PO QD $\times$ 14.

Các hình vẽ Fig.25a và Fig.25b– Là đồ thị thể hiện RTA 408 (63415) cảm ứng gen đích Nrf2 ở mô của khí: (a) Gan; (b) Phổi. ARN thông tin của gen đích Nrf2 được đánh giá ở khí được điều trị PO QD $\times$ 14 bằng cách sử dụng kỹ thuật Panomics QuantiGene® 2.0 Plex.

Các hình vẽ Fig.26a và Fig.26b – Là đồ thị thể hiện RTA 408 (63415) cảm ứng hoạt tính enzym đích Nrf2 ở gan chuột: (a) hoạt tính NQO1; (b) hoạt tính GST. Hoạt tính enzym đích Nrf2 được đánh giá ở gan của chuột được điều trị PO QDx14. Các hoạt tính enzym NQO1 và GST được cảm ứng theo cách phụ thuộc liều.

Các hình vẽ Fig.27a và Fig.27b – Là đồ thị thể hiện sự cảm ứng hoạt tính enzym đích ở gan chuột bởi RTA 408 (63415): (a) NQO1; (b) GST. Hoạt tính enzym đích Nrf2 được đánh giá ở gan của chuột được điều trị PO QDx14. Các hoạt tính enzym NQO1 và GST được cảm ứng theo cách phụ thuộc liều.

Các hình vẽ Fig.28a và Fig.28b– Là đồ thị thể hiện RTA 408 (63415) cảm ứng hoạt tính enzym đích Nrf2 trong các mô khác nhau của khỉ cynomolgus: (a) hoạt tính NQO1; (b) hoạt tính GSR.

Các hình vẽ Fig.29a và Fig.29b– Là đồ thị thể hiện nồng độ RTA 408 ở gan, phổi và não chuột và hoạt tính NQO1 ở gan chuột sau 14 ngày dùng qua đường miệng hàng ngày. (a) Sự phân bố mô của RTA 408 ở chuột sau 14 ngày dùng qua đường miệng hàng ngày. Các dữ liệu thể hiện nồng độ trung bình $\pm$ SD RTA 408 trong mô được gom 4 giờ sau liều nghiên cứu cuối cùng. Các chữ số trên cột sai số biểu thị trị số trung bình. (b) Mối tương quan của hàm lượng RTA 408 trong gan chuột với hoạt tính enzym NQO1. Hàm lượng gan RTA 408 ở gan chuột riêng rẽ được dựng đồ thị theo hoạt tính enzym riêng rẽ từ báo cáo này.

Các hình vẽ Fig. 30a và Fig.b– Là đồ thị thể hiện nồng độ RTA 408 trong huyết tương, gan, phổi và não của chuột và hoạt tính NQO1 ở gan chuột sau 14 ngày dùng qua đường miệng hàng ngày. (a) Sự phân bố mô của RTA 408 ở chuột sau 14 ngày dùng qua đường miệng hàng ngày. Các dữ liệu thể hiện nồng độ trung bình $\pm$ SD RTA 408 trong mô được gom 4 giờ sau liều nghiên cứu cuối cùng. Các chữ số trên cột sai số biểu thị trị số trung bình. *Hai trị số được loại khỏi sự tính toán trung bình do nằm ngoài, được xác định là các trị số làm cho bộ dữ liệu bị lỗi thử nghiệm thông thường Shapiro-Wilk. (b) Mối tương quan của hàm lượng RTA 408 gan chuột với hoạt tính enzym NQO1. Hàm lượng gan RTA 408 của gan chuột riêng rẽ được dựng đồ thị theo hoạt tính enzym riêng rẽ từ báo cáo này. Các mô từ nhóm liều 100mg/kg RTA 408 được gom vào ngày 6 và độ độc được quan sát trong nhóm này ngăn ngừa việc đánh giá hoạt tính enzym NQO1 gan.

Các hình vẽ Fig.31a và Fig.31b– Là đồ thị thể hiện RTA 408 (63415) điều trị khi Nrf2 hoạt hoá trong tế bào PBMC: (a) PBMC NQO1 đối lại nồng độ huyết tương; (b) NQO1 phổi đối lại PBMC NQO1.

Fig.32– Là đồ thị thể hiện bản tổng kết RTA 408 (63415) nghiên cứu độ độc khi 14 ngày. Tất cả các liều được dung nạp tốt mà không có các dấu hiệu lâm sàng bất lợi. Các dữ liệu hoá học lâm sàng gợi ý không có tính độc hiển nhiên.

Fig.33– Là đồ thị thể hiện nồng độ huyết tương của RTA 408 sau khi dùng khu trú cho mắt và dùng qua đường miệng ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng liều. Nồng độ huyết tương của RTA 408 cũng được đo sau 5 ngày dùng khu trú cho mắt hàng ngày của RTA 408 và được xác định để giữ lại tính phù hợp tương đối từ các phép đo được thực hiện sau ngày thứ nhất.

Các hình vẽ Fig.34a và Fig.34b– Là đồ thị thể hiện mối tương quan của sự phơi nhiễm với RTA 408 trong huyết tương khi với sự biểu hiện của ARN thông tin NQO1 và SRXN1 trong PBMC: (a) NQO1; (b) SRXN1.

Fig.35 – Là đồ thị thể hiện nồng độ của RTA 408 trong các mô khác nhau hoặc chất lưu khác nhau trong mắt là hàm của thời gian sau 5 ngày dùng liều cho mắt cục bộ. Nồng độ RTA 408 trong huyết tương cũng được đo sau khi dùng khu trú cho mắt.

Fig.36 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với tỷ lệ mắc phải chứng viêm da loại 3 do sự phơi nhiễm với phóng xạ cấp tính gây ra đối với các nồng độ khác nhau của RTA được dùng khu trú.

Fig.37 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với tỷ lệ mắc phải chứng viêm da loại 2 trong khoảng thời gian 30 ngày do sự phơi nhiễm với phóng xạ cấp tính gây ra đối với các nồng độ khác nhau của RTA được dùng khu trú.

Fig.38 – Là đồ thị thể hiện tác dụng của RTA 408 đối với tỷ lệ mắc phải chứng viêm da loại 3 trong khoảng thời gian 28 ngày do sự phơi nhiễm với phóng xạ cấp tính gây ra đối với các nồng độ khác nhau của RTA được dùng qua đường miệng.

Các hình vẽ Fig.39a và Fig.39b – Thể hiện: a) Diện tích dưới phép phân tích đường cong của điểm số lâm sàng của chứng viêm da là hàm của thời gian đối với mỗi trong số các nhóm đối chứng khác nhau bao gồm tất cả các động vật được sử dụng

trong thử nghiệm. b) Diện tích dưới phép phân tích đường cong của điểm số lâm sàng của chứng viêm da là hàm của khoảng điểm đối với mỗi trong số các nhóm đối chứng khác nhau chỉ bao gồm các động vật mà hoàn tất toàn bộ 30 ngày thử nghiệm.

Fig.40 – Thể hiện điểm số mù trung bình thứ nhất của chứng viêm da do phóng xạ cấp tính là hàm của thời gian đối với các mẫu không được điều trị, không được điều trị và không phơi nhiễm với phóng xạ, chỉ có tá dược dạng lỏng và dùng qua đường miệng RTA 408 ở ba liều lượng 3, 10 và 30mg/kg. Chỉ số chứng viêm da được dựa vào thang mà 0 là hoàn toàn khỏe mạnh, 1-2 thể hiện ban đỏ từ nhẹ đến vừa phải với sự tróc vảy từ tối thiểu đến không đáng kể, 3-4 thể hiện ban đỏ và tróc vảy từ vừa phải đến trầm trọng và 5 thể hiện loét frank.

Fig.41 – Thể hiện điểm số trung bình của chứng viêm da do phóng xạ cấp tính là hàm của thời gian đối với mẫu không được điều trị, không được điều trị và không có sự phơi nhiễm phóng xạ, chỉ có tác dược dạng lỏng và dùng qua đường miệng RTA 408 ở ba liều lượng 3, 10 và 30mg/kg được đo mỗi ngày khác từ ngày 4 đến ngày 30. Điểm số viêm da được dựa vào thang và 0 là hoàn toàn khỏe mạnh, 1-2 thể hiện ban đỏ từ nhẹ đến vừa phải với sự tróc vảy từ tối thiểu đến không đáng kể, 3-4 thể hiện ban đỏ và tróc vảy từ vừa phải đến trầm trọng và 5 thể hiện loét frank.

Fig.42– Thể hiện điểm số trung bình của chứng viêm da do phóng xạ cấp tính là hàm của thời gian đối với mẫu không được điều trị, không được điều trị và không có sự phơi nhiễm với phóng xạ, chỉ có tá dược dạng lỏng và dùng khu trú RTA 408 ở ba liều lượng 0,01, 0,1 và 1% được đo mỗi ngày khác từ ngày 4 đến ngày 30. Điểm số viêm da được dựa vào thang mà 0 là hoàn toàn khỏe mạnh, 1-2 thể hiện ban đỏ từ nhẹ đến vừa phải với sự tróc vảy từ tối thiểu đến không đáng kể, 3-4 thể hiện ban đỏ và tróc vảy từ vừa phải đến trầm trọng và 5 thể hiện loét frank.

Fig.43– Thể hiện điểm số lâm sàng của chứng viêm da phóng xạ phân đoạn được dựng đồ thị theo thời gian và thể hiện sự thay đổi về điểm số viêm da đối với mỗi nhóm thử nghiệm. Thang bao gồm điểm số viêm da từ 0 đến 5 trong đó 0 là hoàn toàn khỏe mạnh, 1-2 cho biết ban đầu từ nhẹ đến vừa phải với sự tróc da từ tối thiểu đến không đáng kể, 3-4 cho biết ban đỏ và tróc vảy từ vừa phải đến trầm trọng và 5 là loét frank.

Fig.44– Biểu đồ của phép phân tích AUC thể hiện điểm số viêm da (trầm trọng * các ngày) đối với mỗi trong số các nhóm thử nghiệm trong toàn bộ khoảng thời gian quan sát. Điểm số viêm da được đánh giá mỗi hai ngày từ ngày 4 đến ngày 30 của nghiên cứu.

Fig.45 – Thể hiện sự giảm nồng độ protein thể dịch trong nước đối với các được phẩm khác nhau chứa RTA 408 (cột màu đen) so với các trị số của tài liệu chuyên ngành đối với MaxiDex® (0,1% dexamethason) và mapracorat (cột màu trắng) sau khi gây ra bằng cách chọc hút.

Fig.46 –Đồ thị thể hiện kết quả RTA 408 (63415) ngăn chặn theo cách phụ thuộc liều NO *in vivo*. Chuột CD-1 (n = 6) được dùng liều với dimetyl sulfoxit hoặc AIM bằng ống thông dò qua đường miệng. LPS (5mg/kg) được dùng 24 giờ sau đó. Hai mươi bốn giờ sau khi dùng LPS, gom máu toàn vẹn cho thử nghiệm NO. Sự ức chế NO được xác định bằng phản ứng Griess từ huyết tương khử, protein hoá khử.

Fig.47– Đồ thị thể hiện kết quả RTA 408 (63415) phân phối một cách rộng rãi vào trong các mô chuột. Chuột được dùng liều với 25mg/kg PO QDx3 của RTA 408 (63415) hoặc RTA 405. Máu (huyết tương và máu toàn vẹn) và mô (não, gan, phổi và thận) được gom 6 giờ sau liều cuối cùng. Phép phân tích bán định lượng của hàm lượng được chất được thực hiện. Hàm lượng đáng kể được quan sát trong CNS.

Fig.48 – Đồ thị thể hiện kết quả RTA 408 (63415) cảm ứng hoạt tính NQO1 ở gan, phổi và thận của chuột. Chuột được dùng liều với 25mg/kg PO QDx3, mô được gom 6 giờ sau liều cuối cùng và phép phân tích hoạt tính NQO1 được thực hiện. Sự hoạt hoá có ý nghĩa của NQO1 được quan sát trong nhiều mô.

Fig.49 – Đồ thị thể hiện kết quả tổng kết của RTA 408 (63415) nghiên cứu độ độc chuột 14 ngày. Chuột C57BL/6 được dùng liều PO QDx14. Các điểm cuối bao gồm sự sống, trọng lượng và hoá học lâm sàng. Tất cả các động vật sống đến ngày 14. Không có sự thay đổi trọng lượng đáng kể nào xảy ra so với nhóm tá được dạng lỏng và không có bằng chứng về độ độc ở liều bất kỳ dựa vào hoá học lâm sàng.

Fig.50– Đồ thị thể hiện sự phân bố mô từ RTA 408 (63415) nghiên cứu độ độc chuột 14 ngày ở chuột C57BL/6. Não, phổi và gan: Gom 4 giờ sau liều cuối cùng, định lượng đối với hàm lượng RTA 408 (63415) bằng cách sử dụng phương pháp

LC/MS/MS nhạy. Sự phơi nhiễm ở 10 và 100mg/kg: ở phổi vượt quá lần lượt 55 và 1138 lần so với IC_{50} *in vitro* để cảm ứng NO và ở não vượt quá lần lượt 29 và 541 lần so với IC_{50} *in vitro* để cảm ứng NO.

Fig.51 – Đồ thị thể hiện RTA 408 (63415) sự phân bố mô ở chuột Sprague Dawley. RTA 408 (63415) phân bố vào trong các mô đích. Mô được gom bốn giờ sau liều cuối cùng vào ngày 14 hoặc ngày 6 (100mg/kg), chiết và định lượng đối với hàm lượng RTA 408 (63415) bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS/MS nhạy. Sự phơi nhiễm ở 10mg/kg trong phổi và não vượt quá lần lượt 294 và 240 lần so với IC_{50} *in vitro* để ức chế NO.

Fig.52 –RTA 408 (63415) sự phân bố mô đích ở khỉ cynomolgus. Mô được gom bốn giờ sau liều cuối cùng vào ngày 14. Hàm lượng RTA 408 (63415) được chiết và định lượng bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS/MS nhạy.

Fig.53 – mẫu PXRD (2-30 °2 θ) của RTA 408 Dạng A.

Fig.54 – biểu đồ nhiệt DSC (25-280°C) của RTA 408 Dạng A.

Fig.55 – biểu đồ nhiệt TGA-MS (25-200°C) của RTA 408 Dạng A.

Fig.56 – mẫu PXRD (2-30 °2 θ) của RTA 408 Dạng B.

Fig.57 – biểu đồ nhiệt DSC (25-280°C) của RTA 408 Dạng B.

Fig.58 – biểu đồ nhiệt TGA-MS (25-200°C) của RTA 408 Dạng B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất: *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-xyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametyl-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahydricen-4a-yl)-2,2-diflopropanamit ở dạng đa hình, mà trong bản mô tả này cũng được gọi là RTA 408. Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều chế, dược phẩm và kit và vật dụng sản xuất các hợp chất này và dạng đa hình của nó.

I. Định nghĩa

Khi được sử dụng trong bản mô tả này về nhóm hoá học: “hydro” có nghĩa là –H; “hydroxy” có nghĩa là –OH; “oxo” có nghĩa là =O; “carbonyl” có nghĩa là –C(=O)–; “carboxy” có nghĩa là –C(=O)OH (cũng được viết thành –COOH hoặc

$-\text{CO}_2\text{H}$); “halo” độc lập có nghĩa là $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ hoặc $-\text{I}$; “amino” có nghĩa là $-\text{NH}_2$; “hydroxyamino” có nghĩa là $-\text{NHOH}$; “xyano” có nghĩa là $-\text{CN}$; “isoxyanat” có nghĩa là $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$; “azido” có nghĩa là $-\text{N}_3$; trong trường hợp “phosphat” hoá trị một có nghĩa là $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ hoặc dạng được proton hoá khử của nó; trong trường hợp về “phosphat” hoá trị hai có nghĩa là $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}-$ hoặc dạng được proton hoá khử của nó; “thio” có nghĩa là $=\text{S}$; và “sulfonyl” có nghĩa là $-\text{S}(\text{O})_2-$. Hoá trị không được xác định bất kỳ đối với nguyên tử của cấu trúc được thể hiện trong bản mô tả này thể hiện một cách hoàn toàn nguyên tử hydro được liên kết với nguyên tử.

Việc sử dụng từ số ít “một,” khi được sử dụng kết hợp với thuật ngữ “bao gồm” trong các điểm yêu cầu bảo hộ và/hoặc bản mô tả có thể có nghĩa là “một”, nhưng nó cũng phù hợp với nghĩa của “một hoặc nhiều,” “ít nhất một” và “một hoặc nhiều hơn một.”

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để cho biết rằng trị số bao gồm sự biến đổi sai số vốn có đối với thiết bị, phương pháp được dùng để xác định trị số hoặc biến đổi mà tồn tại trong số các đối tượng nghiên cứu. Khi được sử dụng trong bản mô tả này về nhiễu xạ bột tia X, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để cho biết trị số $\pm 0,2^\circ 2\theta$ từ trị số được báo cáo, tốt hơn là trị số $\pm 0,1^\circ 2\theta$ từ trị số được báo cáo. Khi được sử dụng trong bản mô tả này về phép đo nhiệt lượng quét vi sai hoặc nhiệt độ chuyển pha thuỷ tinh, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để cho biết trị số $\pm 10^\circ\text{C}$ so với trị số tối đa của đỉnh, tốt hơn là trị số $\pm 2^\circ\text{C}$ so với trị số tối đa của đỉnh. Khi được sử dụng trong trường hợp khác, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để cho biết trị số $\pm 10\%$ của trị số được báo cáo, tốt hơn là trị số $\pm 5\%$ của trị số được báo cáo. Cũng nên được hiểu rằng mỗi khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng, cũng bao gồm tham chiếu cụ thể đến trị số chính xác bằng số được chỉ ra.

Thuật ngữ “bao gồm,” “có” và “gồm có” là các động từ liên kết không giới hạn. Các dạng hoặc thời bất kỳ của một hoặc nhiều trong số các động từ này, như “bao gồm,” “việc bao gồm,” “có,” “việc có,” “gồm có” và “việc gồm có,” cũng không giới hạn. Ví dụ, phương pháp bất kỳ mà “bao gồm,” “có” hoặc “gồm có” một hoặc nhiều bước là không bị giới hạn để chỉ có một hoặc nhiều bước này và cũng bao gồm các bước không được liệt kê khác.

Thuật ngữ “hiệu quả,” khi thuật ngữ đó được sử dụng trong bản mô tả và/hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ, có nghĩa là thích hợp để đạt được kết quả mong muốn, mong đợi hoặc được dự định. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu,” “lượng hữu hiệu về mặt điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm” khi được sử dụng trong bản mô tả này để điều trị người bệnh hoặc đối tượng bằng hợp chất có nghĩa là lượng của hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng hoặc người bệnh để điều trị bệnh, là đủ để có tác dụng điều trị đối với bệnh này.

Thuật ngữ “hydrat” khi được sử dụng làm chất cải biến đối với hợp chất có nghĩa rằng hợp chất có ít hơn một (*ví dụ*, hemihydrat), một (*ví dụ*, monohydrat), hoặc nhiều hơn một (*ví dụ*, dihydrat) phân tử nước kết hợp với phân tử của hợp chất khác, như ở dạng rắn của hợp chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “IC₅₀” đề cập đến liều ức chế mà thu được 50% đáp ứng tối đa. Phép đo định lượng này cho biết cách mà dược phẩm cụ thể hoặc chất khác (chất ức chế) được cần thiết để ức chế một nửa quy trình sinh học, sinh hoá học hoặc hoá học đã nêu (hoặc thành phần của quy trình, nghĩa là enzym, tế bào, thụ thể tế bào hoặc vi sinh vật).

Thuật ngữ “chất đồng phân” của hợp chất thứ nhất là hợp chất riêng biệt trong đó mỗi phân tử chứa cùng nguyên tử cấu thành như hợp chất thứ nhất, nhưng trong đó cấu hình của các nguyên tử này trong trong ba kích thước khác nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “người bệnh” hoặc “đối tượng” đề cập đến sinh vật là động vật có vú sống như con người, khỉ, bò, cừu, dê, chó, mèo, chuột đồng, chuột cống, chuột lang hoặc các loài chuyển gen của nó. Theo một số phương án, người bệnh hoặc đối tượng là động vật có vú không phải người. Theo một số phương án, người bệnh hoặc đối tượng là động vật linh trưởng. Theo một số phương án, người bệnh hoặc đối tượng là người. Các ví dụ không hạn chế về đối tượng là người là người trưởng thành, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên và bào thai.

Nói chung, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dược dụng” đề cập đến các hợp chất, vật liệu, dược phẩm và/hoặc dạng liều mà là, nằm trong phạm vi của sự phân xét về y khoa, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô, cơ quan và/hoặc dịch thể của con người và động vật mà không gây tính độc quá mức, sự kích thích, đáp

ứng dị ứng hoặc các vấn đề khác hoặc các biến chứng thích hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp.

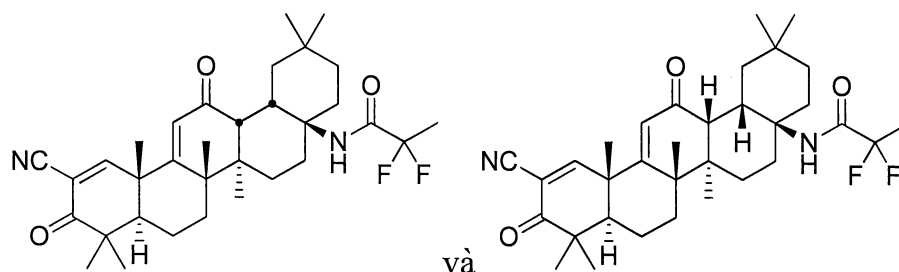
“Muối được dụng” có nghĩa là các muối của hợp chất của sáng chế mà là được dụng, như được xác định trên đây và mà có hoạt tính dược lý mong muốn. Các muối này bao gồm các muối cộng axit được tạo thành với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự; hoặc với axit hữu cơ như axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 3-phenylpropionic, 4,4'-metylenbis(axit 3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 4-metylbixyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit axetic, axit mono- và dicarboxylic béo, axit sulfuric béo, axit sulfuric thơm, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclopentanpropionic, axit etansulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit heptanoic, axit hexanoic, axit hydroxynaphtoic, axit lactic, axit laurylsulfuric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muconic, axit *o*-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit oxalic, axit *p*-clobenzensulfonic, axit alkanoic được thế phenyl, axit propionic, axit *p*-toluensulfonic, axit pyruvic, axit salixylic, axit stearic, axit suxinic, axit tartaric, axit tertiarybutylaxetic, axit trimetylaxetic và tương tự. Muối được dụng cũng bao gồm các muối cộng bazơ mà có thể được tạo thành khi proton axit có mặt có khả năng phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các bazơ vô cơ chấp nhận được bao gồm natri hydroxit, natri cacbonat, kali hydroxit, nhôm hydroxit và canxi hydroxit. Các bazơ hữu cơ có thể chấp nhận bao gồm ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, trometamin, *N*-metylglucamin và tương tự. Sẽ nhận biết được rằng anion hoặc cation cụ thể tạo thành một phần của muối bất kỳ của sáng chế là không tới hạn, miễn là muối, như tổng thể, là chấp nhận được về mặt dược lý. Các ví dụ bổ sung về các muối được dụng và các phương pháp điều chế chúng và sử dụng chúng được thể hiện trong ấn phẩm: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Thuật ngữ “sự ngăn ngừa” hoặc “việc ngăn ngừa” bao gồm: (1) việc ức chế sự khởi phát của bệnh ở đối tượng hoặc người bệnh mà có thể có nguy cơ và/hoặc bị ảnh hưởng đối với bệnh nhưng không trải qua hoặc thể hiện bất kỳ hoặc tất cả bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh và/hoặc (2) làm chậm sự khởi phát của bệnh hoặc triệu chứng bệnh ở

đối tượng hoặc người bệnh mà có thể có nguy cơ và/hoặc bị ảnh hưởng đối với bệnh nhưng không trải qua hoặc thể hiện bất kỳ hoặc tất cả bệnh hoặc triệu chứng bệnh.

“Sự điều trị” hoặc “việc điều trị” bao gồm (1) việc ức chế bệnh ở đối tượng hoặc người bệnh trải qua hoặc thể hiện bệnh hoặc triệu chứng bệnh của bệnh (ví dụ, làm ngừng sự phát triển hơn nữa của bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh), (2) cải thiện bệnh ở đối tượng hoặc người bệnh mà trải qua hoặc thể hiện bệnh hoặc triệu chứng bệnh của bệnh (ví dụ, làm đảo ngược bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh), và/hoặc (3) tác động đến việc giảm có thể đo được bất kỳ ở bệnh ở đối tượng hoặc người bệnh mà trải qua hoặc thể hiện bệnh hoặc triệu chứng bệnh của bệnh.

Trong bản mô tả này, các công thức:



là cùng cấu trúc. Khi chấm nhỏ được vẽ trên cacbon, chấm nhỏ cho biết rằng nguyên tử hydro được gắn vào cacbon đó là đi ra khỏi mặt phẳng của trang giấy.

Thực tế rằng các thuật ngữ nhất định đều được xác định, tuy nhiên, cần không được xem như là biểu thị rằng thuật ngữ bất kỳ mà không được xác định là không rõ ràng. Tốt hơn là, tất cả các thuật ngữ được sử dụng được cho là để mô tả sáng chế bằng các thuật ngữ sao cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu rõ phạm vi và thực hành sáng chế.

II. RTA 408 và phương pháp tổng hợp

RTA 408 có thể được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong phần dưới đây. Các phương pháp này còn có thể được cải biến và được tối ưu hoá bằng cách sử dụng các nguyên lý và kỹ thuật của ngành hoá học hữu cơ như được áp dụng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Các nguyên lý và kỹ thuật này được bộc lộ, ví dụ, trong ấn phẩm: *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007).

Sẽ nhận biết được rằng anion hoặc cation cụ thể tạo thành một phần của muối bất kỳ của sáng chế là không tối ưu, miễn là muối, xét về tổng thể, là được dụng. Các ví dụ bổ sung về muối được dụng và phương pháp tạo ra chúng và sử dụng chúng được thể hiện trong ấn phẩm: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002).

Ngoài ra, các nguyên tử tạo thành RTA 408 của sáng chế được dự định để bao gồm cả dạng đồng vị của các nguyên tử này. Các chất đồng vị, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có số khối khác nhau. Theo cách ví dụ chung và mà không giới hạn, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và deuteri và các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Tương tự, được dự định rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của hợp chất của sáng chế có thể được thay thế bằng các nguyên tử silic. Hơn nữa, được dự định rằng một hoặc nhiều nguyên tử oxy của RTA 408 có thể được thay thế bằng các nguyên tử lưu huỳnh hoặc selen.

RTA 408 và chất đa hình của nó cũng có thể có lợi ích rằng chúng có thể là hữu hiệu hơn, ít độc hơn, tác dụng lâu hơn, tiềm năng hơn, tạo ra ít tác dụng phụ hơn, hấp thụ dễ dàng hơn và/hoặc có profin được động học tốt hơn (ví dụ, mức sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn và/hoặc hệ số sạch thấp hơn) và/hoặc có lợi ích dược phẩm, vật lý hoặc hoá học hữu ích khác so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này để sử dụng trong các chỉ định đã nêu trong bản mô tả này.

III. Chất đa hình của RTA 408

Nghiên cứu hiện tượng đa hình được thực hiện và RTA 408 được tìm thấy trong hai dạng tinh thể hầu như không chứa dung môi (Dạng A và Dạng B). Để mô tả các nhóm, xem bảng 1 dưới đây. Dạng tinh thể A là giả ổn định và có điểm nóng chảy ở $181,98^{\circ}\text{C}$ và ΔH dung hợp = $42,01\text{J/g}$. Dạng này có thể có tính hữu ích để thu được các dạng vô định hình của RTA 408 hoặc trong các dược phẩm ép đùn. Dạng tinh thể A có thể là hút ẩm không đáng kể (mất khối lượng khoảng 0,5% trọng lượng trong TGA-MS, Fig.55). Dạng tinh thể có độ ổn định nhiệt động lớn hơn so với dạng A như được chỉ định bởi điểm nóng chảy cao hơn ($250,10^{\circ}\text{C}$) và entanpi dung hợp lớn hơn (ΔH dung hợp = $47,85\text{J/g}$). Độ ổn định hoá học và vật lý lớn hơn được mong đợi đối với Dạng B so với Dạng A ở nhiệt độ môi trường và nhiệt độ cao. Lượng tối thiểu của nước bề mặt có thể tồn tại đối với dạng B như được chỉ định bởi TGA-MS (Fig.58).

Các dạng mới được đặc trưng bởi PXRD (bảng 8 và bảng 9).

Bảng 1. Bảng tổng kết của các dạng rắn

Dạng	Điểm nóng chảy	Entalpi dung hợp
A	181,98°C	42,01 J/g
B	250,10°C	47,85 J/g

IV. Bệnh kết hợp với chứng viêm và/hoặc mất cân bằng oxy hóa

Chứng viêm là quy trình sinh học mà tạo ra sức kháng đối với các sinh vật lây nhiễm hoặc vật ký sinh và sửa chữa mô bị tổn hại. Chứng viêm thường được đặc trưng bởi sự giãn mạch khu trú, màu đỏ, sưng và đau, tuyến mô bạch cầu đến vị trí lây nhiễm hoặc thương tổn, tạo ra xytokin viêm, như TNF- α và IL-1, và tạo ra các loại oxy phản ứng hoặc nitơ, như hydro peroxit, superoxit và peroxynitrit. Trong giai đoạn sau của chứng viêm, sự điều biến lại mô, sự hình thành mạch và sự hình thành sẹo (chứng xơ hoá) có thể xảy ra như một phần của quy trình làm lành vết thương. Trong các trường hợp thông thường, sự đáp ứng viêm được điều hoà, tạm thời và được phân giải theo cách bố trí khi sự lây nhiễm hoặc thương tổn đã được giải quyết một cách thích hợp. Tuy nhiên, chứng viêm cấp tính có thể trở nên quá mức và có thể gây chết người nếu các cơ chế điều hoà bị lỗi. Theo cách khác, chứng viêm có thể trở nên mạn tính và gây ra thương tổn mô tích tụ hoặc các biến chứng hệ thống. Dựa trên ít nhất một bằng chứng được thể hiện trong bản mô tả này, RTA 408 có thể được sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa chứng viêm hoặc bệnh kết hợp với chứng viêm.

Nhiều bệnh nghiêm trọng và khó chữa của con người bao gồm sự rối loạn điều hoà các quy trình viêm, bao gồm các bệnh như bệnh ung thư, chứng xơ vữa động mạch và bệnh đái tháo đường, mà không được xét đến về mặt truyền thống như các tình trạng bệnh viêm. Trong trường hợp bệnh ung thư, các quy trình viêm được kết hợp với sự hình thành khối u, sự tiến triển, sự di căn và kháng liệu pháp điều trị. Chứng xơ vữa động mạch, được xét đến như rối loạn chuyển hoá lipid, giờ đây được hiểu là tình trạng viêm sơ cấp, với các đại thực bào hoạt hoá đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và phá vỡ sau cùng vết tan xơ vữa động mạch. Sự hoạt hoá của các con đường tạo tín hiệu viêm cũng đã được thể hiện đóng vai trò trong sự phát triển kháng insulin, cũng như trong thương tổn mô ngoại vi kết hợp với tăng glyxerit huyết đái tháo đường. Việc sản xuất quá mức của các loại oxy phản ứng và các loại nitơ phản ứng, như superoxit,

hydro peroxit, nitơ oxit và peroxynitrit, là dấu hiệu phân biệt của các tình trạng bệnh viêm. Bằng chứng về việc tạo ra peroxynitrit rối loạn điều hoà đã được báo cáo trong khoảng rộng các bệnh (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Các bệnh tự miễn dịch như bệnh viêm khớp mạn tính, luput, bệnh vẩy nến, và đa xơ cứng bao gồm sự hoạt hoá không thích hợp và mạn tính của các quy trình viêm ở mô bị tác động, xuất phát từ sự rối loạn chức năng đối lại sự không tự nhận biết và các cơ chế đáp ứng trong hệ miễn dịch. Trong các bệnh thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer và Parkinson, thương tổn thần kinh có tương quan với sự hoạt hoá của vi thần kinh đệm và hàm lượng gia tăng của protein tiền viêm, như nitơ oxit synthaza có thể cảm ứng (iNOS). Suy cơ quan mạn tính, như suy thận, suy tim, suy gan và bệnh nghẽn phổi mạn tính, kết hợp một cách chặt chẽ với sự có mặt của mất cân bằng oxy hóa mạn tính và chứng viêm, dẫn đến sự phát triển xơ hoá và sau cùng mất chức năng của cơ quan. Mất cân bằng oxy hóa trong các tế bào màng trong mạch, mà sắp hàng mạch máu chính và nhỏ, có thể dẫn đến rối loạn chức năng màng trong và được cho là yếu tố góp phần quan trọng trong sự phát triển bệnh tim mạch hệ thống, các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh thận mạn tính và các dạng khác của suy cơ quan và các bệnh liên quan đến lão hoá khác, bao gồm các bệnh thoái hoá hệ thần kinh trung ương và bệnh võng mạc.

Nhiều rối loạn khác bao gồm mất cân bằng oxy hóa và chứng viêm ở mô bị tác động, bao gồm bệnh viêm ruột; bệnh viêm da; viêm niêm mạc và chứng viêm da liên quan đến liệu pháp điều trị phóng xạ và liệu pháp hoá học trị liệu; các bệnh mắt, như viêm màng mạch nhỏ, bệnh tăng nhãn áp, sự thoái hoá điểm vàng, và các dạng bệnh võng mạc khác; suy và thải loại mảnh ghép; thương tổn tái tưới thiếu máu cục bộ; chứng đau mạn tính; các tình trạng bệnh thoái hoá của xương và khớp, bao gồm viêm khớp xương mạn tính và chứng loãng xương; bệnh hen và chứng xơ nang; các rối loạn co giật; và các tình trạng bệnh thần kinh tâm thần, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, chứng suy nhược, rối loạn hai cực, rối loạn ứng suất sau chấn thương, rối loạn do thiếu sự chăm sóc, rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn ăn, như chứng chán ăn tâm thần. Sự rối loạn chức năng điều hoà của con đường tạo tín hiệu viêm được cho là yếu tố chính trong bệnh lý của bệnh teo cơ, bao gồm bệnh teo cơ và các dạng giảm cân khác nhau.

Nhiều rối loạn cấp tính gây chết người cũng bao gồm việc tạo tín hiệu viêm bị rối loạn điều hoà, bao gồm suy cơ quan cấp tính, bao gồm tuyến tụy, thận, gan hoặc phổi, nhồi máu cơ tim hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ, tổn thương do nhiễm trùng, chấn thương, bỏng trầm trọng và tính quá mẫn.

Nhiên biến chứng của các bệnh lây nhiễm cũng bao gồm rối loạn điều hoà đáp ứng viêm. Mặc dù đáp ứng viêm có thể giết các mầm bệnh xâm lấn, đáp ứng viêm quá mức cũng có thể là phá huỷ hoàn toàn và trong một số trường hợp có thể là nguồn thương tổn chính ở mô bị lây nhiễm. Hơn nữa, đáp ứng viêm quá mức cũng có thể dẫn đến các biến chứng hệ thống do sự sản xuất quá mức của các xytokin viêm, như TNF- α và IL-1. Việc này được cho là nhân tố tử vong xuất phát từ cúm trầm trọng, hội chứng hô hấp cấp trầm trọng và nhiễm trùng.

Sự biểu hiện khác thường hoặc quá mức của iNOS hoặc xyclooxygenaza-2 (COX-2) đã có liên quan đến sự phát sinh bệnh của nhiều quy trình bệnh. Ví dụ, sẽ rõ ràng rằng NO là chất gây đột biến tiềm năng (Tamir and Tannebaum, 1996), và nitơ oxit đó cũng có thể hoạt hoá COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Hơn nữa, có sự gia tăng được chỉ thị về iNOS trong khối u chuột kết của chuột được cảm ứng bởi chất sinh ung thư, azoxymetan (Takahashi *et al.*, 1997). Một dãy chất tương tự triterpenoit tổng hợp của axit oleanolic đã được thể hiện sẽ là các chất ức chế mạnh của các quy trình viêm tế bào, như sự cảm ứng bởi IFN- γ của nitơ oxit synthaza có thể cảm ứng (iNOS) và của COX-2 ở các đại thực bào của chuột. Xem ấn phẩm: Honda *et al.* (2000a), Honda *et al.* (2000b), và Honda *et al.* (2002).

Theo một khía cạnh, RTA 408 được bộc lộ trong bản mô tả này một phần được đặc trưng bởi khả năng của nó ức chế sự sản xuất nitơ oxit trong tế bào RAW 264.7 thu được từ đại thực bào do sự phơi nhiễm với γ -interferon gây ra. RTA 408 còn được đặc trưng bởi khả năng cảm ứng sự biểu hiện của protein chống oxy hoá, như NQO1, và làm giảm sự biểu hiện của protein tiền viêm, như COX-2 và nitơ oxit synthaza có thể cảm ứng (iNOS). Các đặc tính này có liên quan đến việc điều trị một dãy rộng các bệnh và rối loạn bao gồm mất cân bằng oxy hóa và rối loạn điều hoà của các quy trình viêm, bao gồm bệnh ung thư, các biến chứng do sự phơi nhiễm cục bộ hoặc toàn thân với phóng xạ ion hoá, viêm niêm mạc và chứng viêm da là do liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu gây ra, các bệnh tự miễn dịch, bệnh tim mạch, bao gồm

chứng xơ vữa động mạch, thương tổn tái tưới do thiếu máu cục bộ, suy cơ quan cấp tính và mạn tính, bao gồm suy thận và suy tim, bệnh hô hấp, bệnh đái tháo đường và các biến chứng của bệnh đái tháo đường, dị ứng trầm trọng, thải loại mảnh ghép, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, bệnh thoái hoá thần kinh, các bệnh về mắt và võng mạc, chứng đau cấp tính và mạn tính, các bệnh thoái hoá xương, bao gồm chứng viêm khớp xương mạn tính và chứng loãng xương, bệnh viêm ruột, chứng viêm da và các bệnh về da khác, nhiễm trùng, bỏng, rối loạn co giật và các rối loạn thần kinh tâm thần.

Theo khía cạnh khác, RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị đối tượng có tình trạng bệnh như các bệnh về mắt. Ví dụ, viêm màng mạch nhỏ, thoái hoá điểm vàng (dạng khô và dạng ướt), bệnh tăng nhãn áp, phù điểm vàng do đái tháo đường, bệnh viêm mí mắt, bệnh võng mạc do đái tháo đường, các bệnh và rối loạn của màng trong màng sàng như sự loạn dưỡng màng sàng màng trong Fuchs, chứng viêm sau phẫu thuật, mắt khô, viêm màng kết dị ứng và các dạng viêm màng kết khác là các ví dụ không hạn chế về các bệnh về mắt mà có thể được điều trị bằng RTA 408.

Theo khía cạnh khác, RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị đối tượng có tình trạng bệnh như các bệnh hoặc rối loạn về da. Ví dụ, chứng viêm da bao gồm chứng viêm da dị ứng, chứng viêm da lặn chỗ dị ứng, chứng viêm da do phơi nhiễm với hoá chất, và chứng viêm da do phóng xạ gây ra; bỏng nhiệt hoặc hoá chất; vết thương mạn tính bao gồm loét do đái tháo đường, điểm số áp suất và loét tĩnh mạch; mụn trứng cá; sự rụng tóc bao gồm chứng rụng tóc và sự rụng tóc do được chất gây ra; các rối loạn nang lông khác; bệnh thượng bì bóng nước; sự râm nắng và các biến chứng của nó; các rối loạn nhiễm sắc tố da bao gồm bệnh bạch biến; các tình trạng bệnh da liên quan đến lão hoá; làm lành vết thương sau phẫu thuật; ngăn ngừa hoặc giảm sự tạo sẹo do thương tổn da, phẫu thuật hoặc bỏng; bệnh vẩy nến; các bieru hiện viêm da của bệnh tự miễn dịch hoặc bệnh vật chủ thải loại mảnh ghép; ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư da; các rối loạn bao gồm sự tăng sinh quá mức của tế bào da như dày sừng quá mức là ví dụ không hạn chế về các bệnh về da mà có thể được điều trị bằng RTA 408.

Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, sự hoạt hoá của con đường chống oxy hoá/kháng viêm Keap1/Nrf2/ARE được cho là có liên quan đến các đặc tính kháng viêm và kháng chất sinh ung thư của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị đối tượng có tình trạng bệnh do mức cao mất cân bằng oxy hóa gây ra trong một hoặc nhiều mô. Mất cân bằng oxy hóa do hàm lượng các loại oxy phản ứng cao ở mức khác thường hoặc kéo dài gây ra như superoxit, hydro peroxit, nitơ oxit và peroxynitrit (được tạo thành bằng phản ứng của nitơ oxit và superoxit). Mất cân bằng oxy hóa có thể được kèm theo bởi chứng viêm cấp tính hoặc mạn tính. Mất cân bằng oxy hóa có thể do rối loạn chức năng ty thể gây ra, bằng sự hoạt hoá tế bào miễn dịch, như các đại thực bào và bạch cầu trung tính, do sự phơi nhiễm cấp tính với chất bên ngoài, như phóng xạ ion hoá hoặc hóa chất trị liệu gây độc tế bào (ví dụ, doxorubicin), do chấn thương hoặc thương tổn mô cấp tính khác, do thiếu máu cục bộ/tái tưới gây ra, do sự tuần hoàn kém hoặc bệnh thiếu máu gây ra, do sự giảm oxy huyết hoặc tăng oxy huyết khu trú hoặc hệ thống gây ra, do hàm lượng cytokin viêm tăng và các protein liên quan đến viêm khác và/hoặc các trạng thái sinh lý khác thường khác, như glyxerit huyết cao hoặc glyxerit huyết giảm.

Trong các mô hình động vật của nhiều tình trạng bệnh này, việc kích thích sự biểu hiện của hem oxygenaza có thể cảm ứng (HO-1), gen đích của con đường Nrf2, đã được thể hiện có tác dụng điều trị đáng kể bao gồm trong các mô hình nhồi máu cơ tim, suy thận, suy mảnh ghép và thải loại mảnh ghép, chứng đột quỵ, bệnh tim mạch, và bệnh tự miễn dịch (ví dụ ấn phẩm: Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse và Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Enzym này phá vỡ hem tự do thành sắt, cacbon monoxit (CO), và biliverdin (mà sau đó được chuyển hoá thành phân tử chống oxy hoá tiềm năng, bilirubin).

Theo khía cạnh khác, RTA 408 có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị thương tổn mô hoặc suy cơ quan, cấp tính và mạn tính, do mất cân bằng oxy hóa được gia tăng bởi chứng viêm gây ra. Các ví dụ về các bệnh mà nằm trong phạm trù này bao gồm suy tim, suy gan, suy mảnh ghép và thải loại mảnh ghép, suy thận, viêm tụy, bệnh xơ phổi (chứng xơ nang, COPD, và chứng xơ hoá phổi tự phát, trong số các bệnh khác), bệnh đái tháo đường (bao gồm các biến chứng), chứng xơ vữa động mạch, thương tổn thiếu máu cục bộ-tái tưới, bệnh tăng nhãn áp, chứng đột quỵ, bệnh tự miễn dịch, bệnh tự kỷ, thoái hoá điểm vàng, và bệnh teo cơ. Ví dụ, trong trường hợp về bệnh tự kỷ, các

nghiên cứu đề xuất rằng mất cân bằng oxy hóa gia tăng trong hệ thần kinh trung ương có thể góp phần vào sự phát triển bệnh (Chauhan and Chauhan, 2006).

Bằng chứng cũng liên kết với mất cân bằng oxy hóa và chứng viêm đối với sự phát triển và bệnh lý của nhiều rối loạn khác của hệ thần kinh trung ương, bao gồm các rối loạn tâm thần, chứng rối loạn tâm thần, sự suy nhược chính và rối loạn hai cực; các rối loạn co giật như chứng động kinh; chứng đau và hội chứng cảm giác, như chứng đau nửa đầu, đau do bệnh thần kinh hoặc sự ù tai; và các hội chứng hành vi, như các rối loạn do thiếu sự chăm sóc. Xem, ví dụ ấn phẩm: Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003. Ví dụ, hàm lượng xytokin viêm gia tăng, bao gồm TNF, interferon- γ , và IL-6, kết hợp với bệnh tâm thần chính (Dickerson *et al.*, 2007). Sự hoạt hoá vi thần kinh đệm cũng có liên quan đến bệnh tâm thần chính. Do đó, việc điều hoà giảm xytokin viêm và ức chế sự hoạt hoá quá mức của vi thần kinh đệm có thể là có lợi ở người bệnh mắc bệnh tâm thần phân liệt, suy nhược nghiêm trọng, rối loạn hai cực, rối loạn phổ tự kỷ và các rối loạn thần kinh tâm thần khác.

Do đó, trong các bệnh lý liên quan đến mất cân bằng oxy hóa đơn lẻ hoặc mất cân bằng oxy hóa được thúc đẩy bởi chứng viêm, việc điều trị có thể bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất của sáng chế, như lượng được mô tả trên đây hoặc trong bản mô tả này. Việc điều trị có thể được dùng theo cách ngăn ngừa, trước trạng thái có thể tiên lượng của mất cân bằng oxy hóa (ví dụ, ghép cơ quan hoặc dùng liệu pháp điều trị phóng xạ đối với người bệnh mắc bệnh ung thư), hoặc nó có thể được dùng về mặt điều trị trong việc thiết lập mất cân bằng oxy hóa được thiết lập liên quan và chứng viêm. Trong một số ví dụ, như người bệnh mắc bệnh ung thư nhận liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu (hoặc cả hai), hợp chất của sáng chế có thể được dùng trước và sau liệu pháp phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu, hoặc có thể được dùng trong tổ hợp với các liệu pháp điều trị khác. Phụ thuộc vào bản chất của liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu, các tổ hợp khác của trước điều trị hoặc sau điều trị hoặc dùng đồng thời hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng. Hợp chất của sáng chế có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm mức trầm trọng của các tác dụng phụ kết hợp với liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp

hoá học trị liệu. Bởi vì các tác dụng phụ này có thể là giới hạn liều, việc giảm hoặc ngăn ngừa ủa chúng có thể cho phép tần số dùng liều cao hơn hoặc nhiều hơn của liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu, dẫn đến hiệu quả lớn hơn. Theo cách khác, như được thể hiện trong bản mô tả này, việc sử dụng hợp chất của sáng chế trong tổ hợp với liệu pháp điều trị phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu có thể làm tăng cường hiệu quả của liều đã nêu của liệu pháp phóng xạ hoặc liệu pháp hoá học trị liệu. Một phần, hiệu quả tổ hợp này có thể là do sự ức chế hoạt tính của yếu tố phiên mã tiền viêm NF- κ B bởi hợp chất của sáng chế. NF- κ B thường được hoạt hoá theo cách mạn tính ở tế bào ung thư và sự hoạt hoá này kết hợp với việc kháng liệu pháp điều trị và thúc đẩy sự tiến triển của khối u (ví dụ ấn phẩm: Karin M, *Nature*. 2006 May 25;441(7092):431-6; Aghajan *et al.*, *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar; 27 Suppl 2:10-4). Các yếu tố phiên mã khác mà thúc đẩy chứng viêm và bệnh ung thư, như STAT3 (ví dụ ấn phẩm: He G and Karin M, *Cell Res*. 2011 Jan; 21(1):159-68; Grivennikov SI and Karin M, *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Feb;21(1):11-9), cũng có thể được ức chế bởi hợp chất của sáng chế.

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh viêm, như sự nhiễm trùng, chứng viêm da, bệnh tự miễn dịch và chứng viêm khớp xương mạn tính. RTA 408 cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng đau do viêm và/hoặc đau do bệnh thần kinh, ví dụ, bằng cách cảm ứng Nrf2 và/hoặc ức chế NF- κ B.

RTA 408 cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đa xơ cứng, tự kỷ, teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh tự miễn dịch, như bệnh viêm khớp mạn tính, luput, bệnh Crohn, và bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, tất cả các bệnh khác mà sự phát sinh bệnh của chúng được cho là bao gồm sự sản xuất quá mức của nitơ oxit hoặc prostaglandin và bệnh lý bao gồm mất cân bằng oxy hóa đơn lẻ hoặc mất cân bằng oxy hóa được thúc đẩy bởi chứng viêm.

Khía cạnh khác của chứng viêm là việc sản xuất prostaglandin viêm, như prostaglandin E. RTA 408 có thể được sử dụng để thúc đẩy sự giãn mạch, sự tràn mạch huyết tương, chứng đau khu trú, nhiệt độ tăng và các triệu chứng viêm khác. Dạng có thể cảm ứng này của enzyme COX-2 được kết hợp với sự sản xuất của chúng và hàm

lượng COX-2 ở mức cao được tìm thấy trong mô bị viêm. Do đó, sự ức chế COX-2 có thể làm dịu nhiều triệu chứng viêm và nhiều được chất kháng viêm quan trọng (ví dụ, ibuprofen và celecoxib) hoạt động bằng cách ức chế hoạt tính COX-2. Đã được chứng minh rằng nhóm xyclopentenon prostaglandin (cyPGs) (ví dụ, 15-deoxy prostaglandin J2, a.k.a. PGJ2) đóng vai trò trong việc kích thích sự phân giải bố trí của chứng viêm (ví dụ ẩn phẩm: Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 cũng được kết hợp với việc sản xuất xyclopentenon prostaglandin. Do đó, sự ức chế COX-2 có thể cản trở sự phân giải hoàn toàn chứng viêm, thúc đẩy theo cách tiềm ẩn sự tiếp tục tồn tại của tế bào miễn dịch hoạt hoá trong mô và dẫn đến chứng viêm mạn tính “âm ỉ”. Hiệu quả này có thể đáp ứng với tỷ lệ mắc phải giả tăng của bệnh tim mạch ở người bệnh bằng cách sử dụng các chất ức chế COX-2 lựa chọn trong khoảng thời gian kéo dài.

Theo một khía cạnh, RTA 408 có thể được sử dụng để kiểm soát việc sản xuất các xytokin tiền viêm nằm trong tế bào bằng cách hoạt hoá theo cách lựa chọn các gốc xystein điều hoà (RCR) đối với protein mà điều hoà hoạt tính của các yếu tố phiên mã nhạy redox. Sự hoạt hoá của RCR bởi cyPG đã được thể hiện để khơi mào chương trình tiền phân giải trong đó hoạt tính của chất chống oxy hoá và yếu tố phiên mã bảo vệ tế bào Nrf2 được cảm ứng một cách hiệu lực và hoạt tính của yếu tố phiên mã tiền oxy hoá và tiền viêm NF- κ B và STAT được ngăn chặn. Theo một số phương án, RTA 408 có thể được sử dụng để làm tăng việc sản xuất chất chống oxy hoá và các phân tử khử (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) và giảm mất cân bằng oxy hóa và sản xuất các phân tử tiền oxy hoá và tiền viêm (iNOS, COX-2, TNF- α). Theo một số phương án, RTA 408 có thể được sử dụng để làm cho tế bào mà vật chủ dễ bị viêm thậm chí để trở lại trạng thái không viêm bằng cách thúc đẩy sự phân giải của chứng viêm và giới hạn thương tổn mô vượt quá đối với vật chủ.

A. Bệnh ung thư

Hơn nữa, RTA 408 có thể được sử dụng để gây chết tế bào theo chương trình ở tế bào khối u, để gây ra sự biệt hoá tế bào, để ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư, để ức chế sự đáp ứng viêm và/hoặc có chức năng về khả năng hoá dự phòng. Ví dụ, RTA 408 có một hoặc nhiều trong số các đặc tính sau đây: (1) khả năng gây chết tế bào theo chương trình và biệt hoá tế bào ác tính và không ác tính, (2) hoạt tính ở hàm lượng dưới micromol hoặc nanomol như chất ức chế sự tăng sinh của nhiều tế bào ác tính hoặc tiền

ác tính, (3) khả năng ngăn chặn sự tổng hợp đột biến mới của enzym viêm nitơ oxit synthaza có thể cảm biến (iNOS), (4) khả năng ức chế sự hoạt hoá NF- κ B và (5) khả năng gây ra sự biểu hiện của hem oxygenaza-1 (HO-1).

Hàm lượng iNOS và COX-2 được tăng trong một số bệnh ung thư và có liên quan đến chất sinh ung thư và chất ức chế COX-2 đã thể hiện làm giảm tỷ lệ mắc phải u tuyến ruột kết sơ cấp ở người (Rostom *et al.*, 2007; Brown and DuBois, 2005; Crowel *et al.*, 2003). iNOS được biểu hiện ở tế bào ngăn chặn thu được từ tế bào tuỷ (MDSC) (Angulo *et al.*, 2000) và hoạt tính COX-2 ở tế bào ung thư được thể hiện dẫn đến sự sản xuất prostaglandin E2 (PGE2), mà được thể hiện cảm ứng sự biểu hiện của arginaza ở MDSC (Sinha *et al.*, 2007). Arginaza và iNOS là các enzym mà sử dụng L-arginin làm chất nền và tạo ra L-ornithin và ure và L-citrullin và NO, một cách tương ứng. Việc loại arginin ra khỏi vi môi trường khối u bởi MDSC, tổ hợp với việc sản xuất NO và peroxynitrit đã được thể hiện ức chế sự tăng sinh tế bào và gây chết tế bào theo chương trình của tế bào T (Bronte *et al.*, 2003). Sự ức chế của COX-2 và iNOS đã được thể hiện làm giảm sự kết tụ của MDSC, khôi phục hoạt tính độc tế bào của tế bào T kết hợp khối u mà làm trễ sự sinh trưởng của khối u (Sinha *et al.*, 2007; Mazzoni *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2007).

Sự ức chế con đường tạo tín hiệu NF- κ B và JAK/STAT có liên quan như chiến lược ức chế sự tăng sinh tế bào của tế bào biểu mô ung thư và gây chết tế bào theo chương trình của chúng. Sự hoạt hoá STAT3 và NF- κ B đã thể hiện dẫn đến sự ngăn chặn gây chết tế bào theo chương trình ở tế bào ung thư và thúc đẩy sự tăng sinh tế bào, xâm lấn và di căn. Nhiều gen đích có liên quan đến các quy trình này đã được thể hiện là được điều hoà về mặt phiên mã bởi NF- κ B và STAT3 (Yu *et al.*, 2007).

Ngoài vai trò trực tiếp của chúng đến tế bào biểu mô ung thư, NF- κ B và STAT3 cũng có các vai trò quan trọng trong các tế bào khác được tìm thấy trong vi môi trường khối u. Các thử nghiệm trong các mô hình động vật đã chứng minh rằng NF- κ B được đòi hỏi ở tế bào ung thư và tế bào tạo máu để nhân lên tác dụng viêm đối với sự khởi mào và sự tiến triển ung thư (Greten *et al.*, 2004). Sự ức chế NF- κ B ở bệnh ung thư và tế bào tuỷ lần lượt làm giảm số lượng và kích cỡ của khối u thu được. Sự hoạt hoá STAT3 ở tế bào ung thư dẫn đến việc tạo ra vài xytokin (IL-6, IL-10) mà ngăn chặn sự chín của tế bào hình cây kết hợp khối u (DC). Hơn nữa, STAT3 được hoạt hoá bởi các

xytokin này trong tế bào hình cây. Sự ức chế của STAT3 trong các mô hình chuột của bệnh ung thư khôi phục sự chín DC, thúc đẩy tính miễn dịch kháng khối u và ức chế sự sinh trưởng của khối u (Kortylewski *et al.*, 2005).

B. Điều trị bệnh đa xơ cứng và các tình trạng bệnh thoái hoá thần kinh khác

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh đối với bệnh đa xơ cứng (MS). MS được biết đến là tình trạng bệnh viêm của hệ thần kinh trung ương (Williams *et al.*, 1994; Merrill and Benvenist, 1996; Genain and Nauser, 1997). Dựa vào vài điều tra, có bằng chứng gợi ý rằng các cơ chế viêm, oxy hoá và/hoặc miễn dịch có liên quan đến các bệnh lý của bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson (PD), teo cơ cột bên (ALS), và MS (Bagasra *et al.*, 1995; McGeer and McGeer, 1995; Simonian and Coyle, 1996; Kaltschmidt *et al.*, 1997). U bào hình sao phản ứng và vi thần kinh đệm hoạt hoá có liên quan đến nguyên nhân của bệnh thoái hoá thần kinh (NDD) và bệnh viêm thần kinh (NID); có tầm quan trọng cụ thể đối với vi thần kinh đệm như các tế bào mà tổng hợp NO và prostaglandin như các sản phẩm của các enzym tương ứng, iNOS và COX-2. Sự hình thành đột biến mới của các enzym này có thể được điều khiển bởi các xytokin viêm như interferon- γ hoặc interleukin-1. Lần lượt, việc sản xuất quá mức của NO có thể dẫn đến các tăng viêm và/hoặc thương tổn oxy hoá ở tế bào và mô của nhiều cơ quan, bao gồm tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm của hệ thần kinh, với các biểu hiện tiếp theo trong AD và MS, và có thể là PD và ALS (Coyle and Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill and Benvenist, 1996; Simonian and Coyle, 1996; Vodovotz *et al.*, 1996). Các dữ liệu dịch tễ học cho biết rằng việc sử dụng mạn tính NSAID mà phong bế việc tổng hợp của prostaglandin từ arachidonat, làm giảm một cách đáng kể nguy cơ phát triển AD (McGeer *et al.*, 1996; Stewart *et al.*, 1997). Do đó, các chất mà phong bế sự hình thành của NO và prostaglandin, có thể được sử dụng trong các phương pháp ngăn ngừa và điều trị NDD. Các ứng viên điều trị thành công để điều trị bệnh thường đòi hỏi khả năng thâm thấu màng ngăn máu não. Xem, ví dụ, công bố patent Mỹ số 2009/0060873.

C. Viêm thần kinh

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc chứng viêm thần kinh. Chứng viêm thần kinh tóm lược ý tưởng rằng các đáp ứng vi thần kinh đệm và u bào hình sao và các tác dụng trong hệ thần kinh trung ương có đặc điểm tương tự chứng

viêm cơ bản và các đáp ứng này là trung tâm đối với sự phát sinh bệnh và tiến triển của khoảng rộng các rối loạn thần kinh. Ý tưởng này thu được trong lĩnh vực bệnh Alzheimer (Griffin *et al.*, 1989; Rogers *et al.*, 1988), trong đó nó đã cách mạng hoá việc hiểu của tác giả sáng chế về bệnh này (Akiyama *et al.*, 2000). Các ý tưởng này đã được mở rộng đến các bệnh thoái hoá thần kinh khác (Eikelenboom *et al.*, 2002; Ishizawa and Dickson, 2001), đến các bệnh thiếu máu cục bộ/độc (Gehrmann *et al.*, 1995; Touzani *et al.*, 1999), đến sinh học khối u (Graeber *et al.*, 2002) và thậm chí đến sự phát triển não bình thường.

Chúng viêm thần kinh hợp nhất phổ rộng của các đáp ứng tế bào phức hệ mà bao gồm sự hoạt hoá của vi thần kinh đệm và u bào hình sao và cảm ứng xytokin, chemokin, protein bổ sung, protein pha cấp tính, thương tổn oxy hoá và các quy trình phân tử có liên quan. Các sự kiện này có thể có các tác dụng bất lợi đối với chức năng thần kinh, dẫn đến thương tổn thần kinh, sự hoạt hoá thần kinh đệm khác và cuối cùng là thoái hoá thần kinh.

D. Điều trị suy thận

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh bị suy thận. Xem đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/352,473. Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các phương pháp mới và hợp chất để điều trị và ngăn ngừa bệnh thận. Suy thận, dẫn đến hệ số sạch không thích hợp của các phế phẩm chuyển hoá từ máu và nồng độ khác thường của chất điện phân trong máu, là vấn đề về y khoa đáng kể trên toàn thế giới, đặc biệt là ở các nước phát triển. Bệnh đái tháo đường và bệnh cao huyết áp là trong số các nguyên nhân quan trọng nhất của suy thận mạn tính, cũng được biết đến là bệnh thận mạn tính (CKD), nhưng cũng được kết hợp với các tình trạng bệnh khác như luput. Suy thận cấp tính có thể xuất phát từ sự phơi nhiễm với một số dược chất (ví dụ, acetaminophen) hoặc hoá chất độc hoặc từ thương tổn thiếu máu cục bộ-tái tưới kết hợp với sốc hoặc quy trình phẫu thuật như cấy ghép và có thể dẫn đến suy thận mạn tính. Ở nhiều người bệnh, suy thận tiến đến giai đoạn trong đó người bệnh đòi hỏi sự thẩm tách đều đặn hoặc cấy ghép thận để tiếp tục sống. Cả hai quy trình này là xâm lấn ở mức cao và kết hợp với các tác dụng phụ đáng kể và chất lượng cuộc sống. Mặc dù có các phép điều trị hữu hiệu đối với một số biến chứng của suy thận như chứng tăng năng tuyến cận giáp và tăng photphat huyết, không có phép điều trị sẵn có nào được thể hiện để làm ngừng

hoặc nghịch đảo sự tiến triển cơ bản của suy thận. Do đó, các chất mà có thể cải thiện chức năng của thận được cho là sẽ thể hiện tiến bộ đáng kể trong việc điều trị suy thận.

Chứng viêm góp phần một cách đáng kể vào bệnh lý của CKD. Cũng có mối liên hệ cơ chế rõ rệt giữa mất cân bằng oxy hóa và rối loạn chức năng thận. Con đường tạo tín hiệu NF- κ B đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của CKD như NF- κ B điều hoà sự phiên mã của MCP-1, chemokin mà đáp ứng với việc tuyển mộ bạch cầu đơn nhân/đại thực bào dẫn đến đáp ứng viêm mà cuối cùng làm thương tổn cho thận (Wardle, 2001). Con đường Keap1/Nrf2/ARE kiểm soát sự phiên mã của vài gen mã hoá enzym chống oxy hoá, bao gồm hem oxygenaza-1 (HO-1). Việc cắt bỏ gen Nrf2 ở chuột giống cái dẫn đến sự phát triển viêm tiểu cầu thận tương tự luput (Yoh *et al.*, 2001). Hơn nữa, vài nghiên cứu đã chứng minh rằng sự biểu hiện HO-1 được cảm ứng trong sự đáp ứng đối với tổn hại thận và chứng viêm mà enzym này và các sản phẩm của nó-bilirubin và cacbon monoxit-đóng vai trò bảo vệ trong thận (Nath *et al.*, 2006).

Tiểu cầu và nang Bowman xung quanh cấu thành đơn vị chức năng cơ bản của thận. Tốc độ lọc của tiểu cầu (GFR) là phép đo tiêu chuẩn của chức năng thận. Hệ số sạch creatinin được sử dụng một cách thông thường để đo GFR. Tuy nhiên, hàm lượng creatinin huyết thanh được sử dụng một cách rộng rãi làm phép đo đại diện của hệ số sạch creatinin. Ví dụ, hàm lượng creatinin huyết thanh quá mức thường được chấp nhận để cho biết chức năng thận không thích hợp và giảm creatinin huyết thanh theo thời gian được chấp nhận như cho biết chức năng thận được cải thiện. Hàm lượng creatinin thông thường trong máu bằng khoảng từ 0,6 đến 1,2 miligam (mg)/dexilit (dl) ở giống đực trưởng thành và từ 0,5 đến 1,1 miligam/dexilit ở giống cái trưởng thành.

Thương tổn thận cấp tính (AKI) có thể xảy ra sau thiếu máu cục bộ/tái tưới, việc điều trị bằng một số chất dược lý như cisplatin và rapamycin, và tiêm trong tĩnh mạch chất cản phóng xạ được sử dụng trong việc tạo hình ảnh trong y khoa. Như trong CKD, chứng viêm và mất cân bằng oxy hóa góp phần vào bệnh lý của AKI. Bệnh thận cho chất cản phóng xạ gây ra cơ bản của các cơ chế phân tử (RCN) là chưa được hiểu kỹ; tuy nhiên, cũng có thể rằng tổ hợp của các sự kiện bao gồm sự co mạch kéo dài, sự tự điều chỉnh thận bị suy và tính độc trực tiếp của chất cản quang tất cả góp phần vào suy thận (Tumlin *et al.*, 2006). Sự có mặt dẫn đến dòng máu thận giảm và gây ra chứng thiếu máu cục bộ-tái tưới và tạo ra các loại oxy phản ứng. HO-1 được cảm ứng một

cách mạnh mẽ trong các điều kiện này và đã được chứng minh ngăn ngừa thương tổn thiếu máu cục bộ-tái tưới trong vài cơ quan khác nhau, bao gồm thận (Nath *et al.*, 2006). Cụ thể là, việc cảm ứng HO-1 đã được thể hiện là bảo vệ trong mô hình chuột của RCN (Goodman *et al.*, 2007). Sự tái tưới cũng gây ra đáp ứng viêm, một phần qua sự hoạt hoá của việc tạo tín hiệu NF- κ B (Nichols, 2004). Việc tạo đích NF- κ B đã được đề xuất như chiều lược điều trị để ngăn ngừa thương tổn cơ quan (Zingarelli *et al.*, 2003).

E. Bệnh tim mạch

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh tim mạch. Xem đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/352,473. Bệnh tim mạch (CV) là trong số các nguyên nhân quan trọng nhất của sự tử vong trên toàn thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhiều quốc gia phát triển. Nguyên nhân gây bệnh CV là phức tạp, nhưng phần lớn các nguyên nhân có liên quan đến việc cung cấp máu không thích hợp hoặc bị phá vỡ hoàn toàn đối với cơ quan hoặc mô tới hạn. Thông thường, tình trạng bệnh này xuất phát từ việc phá vỡ của một hoặc nhiều vết tan xơ cứng thành động mạch, mà dẫn đến sự hình thành của huyết khối mà phong bế dòng máu trong mạch tới hạn. Huyết khối này là nguyên nhân chính gây ra cơn đau tim, trong đó một hoặc nhiều động mạch vành bị phong bế và dòng máu đến tim bị phá vỡ. Chứng thiếu máu cục bộ thu được gây tổn hại ở mức cao đối với mô tim, cả hai đều do thiếu oxy trong sự kiện thiếu máu cục bộ từ do sự hình thành quá mức của các gốc tự do sau khi dòng máu được khôi phục (hiện tượng được biết đến là thương tổn do thiếu máu cục bộ-tái tưới). Tổn hại tương tự xảy ra trong não trong cơn đột quỵ do huyết khối, khi động mạch não hoặc mạch chính khác bị phong bế bởi huyết khối. Đột quỵ do chảy máu, trái lại, bao gồm sự thoát bị mạch máu và chảy máu vào trong mô não xung quanh. Việc này tạo ra mất cân bằng oxy hóa trong vùng trung gian chảy máu, do sự có mặt của lượng lớn hem tự do và các loại phản ứng khác và chứng thiếu máu cục bộ trong các phần khác của não do dòng máu não gây ra. Sự chảy máu dưới màng nhện bọc não, mà thường được kèm theo bởi sự co thắt mạch não, cũng gây ra thương tổn do thiếu máu cục bộ/tái tưới trong não.

Theo cách khác, chứng xơ vữa động mạch cũng có thể mở rộng trong mạch máu tới hạn mà chứng hẹp (làm hẹp động mạch) phát triển và dòng máu đến cơ quan tới hạn (bao gồm tim) là không đủ về mặt mạn tính. Chứng thiếu máu cục bộ mạn tính này có

thể dẫn đến thương tổn cơ quan đầu cuối của nhiều loại, bao gồm sự phì đại tim kết hợp với suy tim xung huyết.

Chúng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết cơ bản dẫn đến nhiều dạng của bệnh tim mạch, xảy ra khi khiếm khuyết vật lý hoặc thương tổn đối với lớp vỏ (màng trong) của động mạch gây ra đáp ứng viêm bao gồm sự tăng sinh tế bào của tế bào cơ trơn mạch và thâm nhiễm bạch cầu vào trong vùng bị tác động. Cuối cùng, thương tổn phức tạp được biết đến là vết tan thành động mạch có thể tạo thành, gồm có các tế bào được kể đến trên đây được tổ hợp với sự lắng đọng của lipoprotein mang cholesterol và các vật liệu khác (ví dụ, ấn phẩm: Hansson *et al.*, 2006).

Việc điều trị được phẩm đối với bệnh tim mạch bao gồm việc điều trị ngăn ngừa, như sử dụng được chất được dự định làm giảm huyết áp hoặc hàm lượng tuần hoàn của cholesterol và lipoprotein, cũng như phép điều trị được thiết kế để làm giảm xu hướng dính bám của tiểu huyết cầu và tế bào máu khác (do đó làm giảm tốc độ tiến triển vết tan và nguy cơ hình thành huyết khối). Gần đây hơn, các được chất như streptokinaza và chất hoạt hoá plasminogen mô đã được đưa vào và được sử dụng để hoà tan huyết khối và khôi phục dòng máu. Việc điều trị phẫu thuật bao gồm việc ghép ống thông động mạch vành để tạo ra việc cung cấp máu thay thế, phương pháp tạo hình mạch hình cầu để ép mô vết tan và làm tăng đường kính của lumen động mạch và thủ thuật cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh để loại bỏ mô vết tan trong động mạch cảnh. Phép điều trị này, đặc biệt là phương pháp tạo hình mạch hình cầu, có thể kèm theo việc sử dụng stent, ống mắt lưới có thể mở rộng được thiết kế để trợ giúp thành động mạch trong vùng bị tác động và duy trì mạch mở. Gần đây, việc sử dụng stent tách rửa được chất đã trở nên phổ biến để ngăn ngừa sự hẹp trở lại sau phẫu thuật (làm hẹp lại động mạch) ở vùng bị tác động. Các thiết bị này là các stent dạng dây được bọc bằng nền polyme có thể tương thích sinh học chứa được chất mà ức chế sự tăng sinh tế bào (ví dụ, paclitaxel hoặc rapamycin). Polyme cho phép việc giải phóng chậm khu trú của được chất ở vùng bị tác động với sự phơi nhiễm tối thiểu của các mô không phải đích. Không kể các lợi ích đáng kể được tạo ra bởi việc điều trị này, sự tử vong do bệnh tim mạch vẫn còn ở mức cao và các nhu cầu không thoả mãn đáng kể trong việc điều trị bệnh tim mạch vẫn còn.

Như được kể đến trên đây, việc cảm ứng HO-1 đã được thể hiện là có lợi trong nhiều mô hình bệnh tim mạch, và mức biểu hiện HO-1 thấp có tương quan về mặt lâm sàng với nguy cơ mắc bệnh CV tăng. Các hợp chất của sáng chế, do đó, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều rối loạn tim mạch bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng xơ vữa động mạch, bệnh cao huyết áp, nhồi máu cơ tim, suy tim mạn tính, chứng đột quỵ, chảy máu dưới màng nhện bọc não và chứng hẹp trở lại.

F. Bệnh đái tháo đường

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh đái tháo đường. Xem đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/352,473. Bệnh đái tháo đường là bệnh phức tạp được đặc trưng bởi suy cơ thể để điều hoà hàm lượng tuần hoàn của. Việc suy này có thể là do việc thiếu insulin, peptit hormon mà điều hoà việc sản xuất và hấp thụ của glucoza trong nhiều mô khác nhau. Insulin thiếu hụt làm mất khả năng của mô, chất béo và các mô khác để hấp thụ glucoza một cách đúng đắn, dẫn đến tăng glyxerit huyết (hàm lượng glucoza cao ở mức khác thường trong máu). Thông thường nhất là, sự thiếu hụt insulin này là do việc tạo ra không đầy đủ tế bào đảo nhỏ của tuyến tụy. Trong nhiều trường hợp, việc này xuất phát từ sự phá vỡ tự miễn dịch của các tế bào này, tình trạng bệnh được biết đến là bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc khởi phát ở trẻ nhỏ, nhưng cũng có thể là do chấn thương vật lý hoặc một số nguyên nhân khác.

Bệnh đái tháo đường cũng có thể xảy ra khi cơ và tế bào chất béo trở nên đáp ứng ít đối với insulin và không hấp thụ glucoza một cách đúng đắn, dẫn đến tăng glyxerit huyết. Hiện tượng này được biết là kháng insulin và tình trạng bệnh thu được được biết là bệnh đái tháo đường typ 2. Bệnh đái tháo đường typ 2, typ phổ biến nhất, được kết hợp ở mức cao với bệnh béo phì và bệnh cao huyết áp. Bệnh béo phì kết hợp với trạng thái viêm của mô mỡ mà được cho là đóng vai trò chính trong sự phát triển của sức kháng insulin (ví dụ ấn phẩm: Hotamisligil, 2006; Guilherme *et al.*, 2008).

Bệnh đái tháo đường kết hợp với thương tổn đối với nhiều mô, phần lớn là bởi vì tăng glyxerit huyết (và giảm glyxerit huyết, mà có thể là do các liều insulin theo thời gian quá mức hoặc kém) là nguồn đáng kể của mất cân bằng oxy hóa. Suy thận mạn tính, bệnh võng mạc, bệnh thần kinh ngoại vi, niêm mạch ngoại vi và sự phát triển loét da mà làm lành chậm hoặc không phải tất cả là trong số các biến chứng phổ biến của bệnh đái tháo đường. Bởi vì khả năng của chúng bảo vệ kháng lại mất cân bằng oxy

hóa, cụ thể là gây ra sự biểu hiện HO-1, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị đối với nhiều biến chứng của bệnh đái tháo đường. Như được lưu ý trên đây (ấn phẩm: Cai *et al.*, 2005), chứng viêm mạn tính và mất cân bằng oxy hóa trong gan được cho là các yếu tố góp phần chủ yếu vào sự phát triển bệnh đái tháo đường typ 2. Hơn nữa, chất chủ vận PPAR γ như thiazolidinedion có khả năng làm giảm sức kháng insulin và được biết là phép điều trị hữu hiệu đối với bệnh đái tháo đường typ 2.

Tác dụng của việc điều trị bệnh đái tháo đường có thể được đánh giá như sau. Hiệu quả sinh học của phương thức điều trị cũng như hiệu quả lâm sàng được đánh giá, nếu cần. Ví dụ, bởi vì bệnh biểu thị theo đường máu tăng, hiệu quả sinh học của việc điều trị, do đó có thể được đánh giá, ví dụ, bằng sự quan sát sự trở lại của glucoza trong máu tăng về phía thông thường. Việc đo hemoglobin được glycosyl hoá, cũng được gọi là A1c hoặc HbA1c, là tham số được sử dụng thông thường khác của việc kiểm soát glucoza trong máu. Việc đo điểm cuối lâm sàng mà có thể thu được chỉ định sinh ra tế bào b sau, ví dụ, khoảng thời gian sáu tháng, có thể thu được chỉ định hiệu quả lâm sàng của chế độ điều trị.

G. Bệnh viêm khớp mạn tính

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc RA. Thông thường, dấu hiệu thứ nhất của bệnh viêm khớp mạn tính (RA) xuất hiện trong lớp bao hoạt dịch, với sự tăng sinh tế bào của nguyên bào sợi hoạt dịch và việc gắn của chúng vào bề mặt khớp ở mép khớp (Lipsky, 1998). Tiếp theo, đại thực bào, tế bào T và tế bào viêm khác được tuyển mộ và trong khớp, trong đó chúng tạo ra nhiều chất trung gian, bao gồm xytokin interleukin-1 (IL-1), mà góp phần vào di chứng mạn tính dẫn đến sự phá huỷ xương và sụn và yếu tố gây chết hoại khối u (TNF- α), mà đóng vai trò trong chứng viêm (Dinarello, 1998; Arend and Ngayer, 1995; van den Berg, 2001). Nồng độ của IL-1 trong huyết tương là cao hơn một cách đáng kể ở người bệnh với RA hơn so với cá thể khoẻ mạnh và, đặc biệt là, hàm lượng IL-1 huyết tương tương quan với hoạt tính bệnh RA (Eastgate *et al.*, 1988). Hơn nữa, hàm lượng IL-1 hoạt dịch có tương quan với các dấu hiệu biểu độ phóng xạ và mô học khác nhau của RA (Kahle *et al.*, 1992; Rooney *et al.*, 1990).

Trong khớp bình thường, tác dụng của các xytokin tiền viêm này và các xytokin tiền viêm khác được cân bằng bởi nhiều xytokin kháng viêm và yếu tố điều hoà (Burger

and Ngayer, 1995). Ý nghĩa của sự cân bằng xytokin này được minh hoạ ở người bệnh RA nhỏ tuổi, mà có sự gia tăng tuần hoàn con sốt trong cả ngày (Prieur *et al.*, 1987). Sau mỗi đỉnh sốt, yếu tố mà phong bế tác dụng của IL-1 được tìm thấy trong huyết thanh và nước tiểu. Yếu tố này đã được phân lập, tạo dòng và nhận dạng như chất đối kháng thụ thể IL-1 (IL-1ra), thành viên của họ gen IL-1 (Hannum *et al.*, 1990). IL-1ra, như tên của nó cho biết, là chất đối kháng thụ thể tự nhiên mà cạnh tranh với IL-1 để gắn kết với các thụ thể typ I IL-1 và kết quả là, phong bế tác dụng của IL-1 (Arend *et al.*, 1998). Lượng dư từ 10 đến 100 lần của IL-1ra có thể được cần thiết để phong bế hiệu quả IL-1; tuy nhiên, tế bào hoạt dịch được phân lập từ người bệnh mắc RA không xuất hiện để tạo ra IL-1ra đủ để kháng lại tác dụng của IL-1 (Firestein *et al.*, 1994; Fujikawa *et al.*, 1995).

H. Chứng viêm khớp vảy nến

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc chứng viêm khớp vảy nến. Bệnh vảy nến là rối loạn da do viêm và tăng sinh tế bào với sự phổ biến từ 1,5 đến 3%. Khoảng 20% người bệnh mắc bệnh vảy nến phát triển dạng đặc trưng của bệnh viêm khớp mà có vài mẫu (Gladman, 1992; Jones *et al.*, 1994; Gladman *et al.*, 1995). Một số cá thể có mặt với các triệu chứng khớp thứ nhất nhưng phần lớn, bệnh vảy nến da có mặt đầu tiên. Khoảng một phần ba người bệnh có sự gia tăng đồng thời của bệnh da và khớp (Gladman *et al.*, 1987) và có mối quan hệ địa hình giữa bệnh móng và khớp giữa đốt ngón xa (Jones *et al.*, 1994; Wright, 1956). Mặc dù các quy trình viêm mà liên quan đến bệnh da, móng và khớp vẫn là bệnh lý qua trung gian miễn dịch khó biết là có liên quan.

Chứng viêm khớp vảy nến (PsA) là bệnh khớp viêm mạn tính được đặc trưng bởi sự kết hợp chứng viêm khớp và bệnh vảy nến và được nhận biết như thực thể lâm sàng khác biệt với bệnh viêm khớp mạn tính (RA) vào năm 1964 (Blumberg *et al.*, 1964). Các nghiên cứu tiếp theo cho biết rằng PsA dùng chung nhiều dấu hiệu di truyền, bệnh lý và lâm sàng với các bệnh lý cột sống khác (SpAs), nhóm bệnh mà bao gồm viêm đốt sống ankyl hoá, viêm khớp phản ứng và viêm đường ruột (Wright, 1979). Lưu ý rằng PsA thuộc về nhóm SpA gần đây còn đạt được sự trợ giúp hơn nữa từ các nghiên cứu tạo hình ảnh chứng minh tình trạng viêm chỗ bám gân lan rộng trong, bao gồm PsA nhưng không phải RA (McGonagle *et al.*, 1999; McGonagle *et al.*, 1998). Cụ thể

hơn nữa là, tình trạng viêm chỗ bám gân đã được đòi hỏi là một trong số các sự kiện sớm nhất xảy ra trong SpA, dẫn đến sự điều biến lại xương và chứng liền khớp trong xương sống, cũng như viêm màng hoạt dịch khớp khi chứng viêm nơi bám dây chằng là gần với khớp ngoại vi. Tuy nhiên, mối liên quan giữa chứng viêm nơi bám dây chằng và các biểu hiện lâm sàng trong PsA vẫn là không rõ ràng ở mức lớn, do PsA có thể có mặt với các mẫu khác loại không rõ ràng của khớp liên quan đến các mức trầm trọng khác nhau (Marsal *et al.*, 1999; Salvarani *et al.*, 1998). Do đó, các nhân tố khác phải được định vị để xét đến các dấu hiệu khác nhau của PsA, chỉ có một vài trong số chúng (như sự biểu hiện của phân tử HLA-B27, mà kết hợp chặt chẽ với bệnh quanh trục) đã được nhận dạng. Do đó, vẫn khó để tạo biểu đồ các biểu hiện bệnh đối với các cơ chế bệnh cụ thể, mà có nghĩa rằng việc điều trị tình trạng bệnh này vẫn theo kinh nghiệm ở mức độ rộng rãi.

Các nghiên cứu chủng tộc đã gợi ý rằng sự góp phần chung cho sự phát triển của PsA (Moll and Wright, 1973). Các dạng viêm mạn tính khác của chứng viêm khớp, như viêm đốt sống dính liền và bệnh viêm khớp mạn tính, được cho là có cơ sở di truyền phức tạp. Tuy nhiên, thành phần di truyền của PsA là khó để đánh giá đối với vài lý do. Có bằng chứng rõ rệt đối với bản chất di truyền đối với bệnh vảy nến đơn lẻ mà có thể che phủ các yếu tố di truyền mà là quan trọng đối với sự phát triển của PsA. Mặc dù hầu hết sẽ chấp nhận PsA như thực thể bệnh khác biệt, ở thời điểm mà có sự xếp chồng kiểu hình với bệnh viêm khớp mạn tính và chứng viêm đốt sống liền khớp. Ngoài ra, PsA không phải là tình trạng bệnh đồng nhất và các nhóm phụ khác nhau đã được đề xuất.

Lượng gia tăng của TNF- α đã được báo cáo trong da bị vảy nến (Ettehadi *et al.*, 1994) và hoạt dịch (Partsch *et al.*, 1997). Các thử nghiệm gần đây đã thể hiện lợi ích tích cực của việc điều trị kháng TNF trong PsA (Mease *et al.*, 2000) và chứng viêm đốt sống liền khớp (Brandt *et al.*, 2000).

I. Chứng viêm khớp phản ứng

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc chứng viêm khớp phản ứng. Trong chứng viêm khớp phản ứng (ReA), cơ chế tổn hại khớp là không rõ ràng, nhưng có khả năng rằng xytokin đóng vai trò tới hạn. Hàm lượng ở mức cao của profin Th1 phổ biến hơn của interferon gama (IFN- γ) và hàm lượng thấp của interleukin

4 (IL-4) đã được báo cáo (Laheesmaa *et al.*, 1992; Schlaak *et al.*, 1992; Simon *et al.*, 1993; Schlaak *et al.*, 1996; Kotake *et al.*, 1999; Ribbens *et al.*, 2000), nhưng vài nghiên cứu đã thể hiện sự chiếm ưu thế tương đối của IL-4 và IL-10 và sự thiếu tương đối của IFN- γ và yếu tố gây chết hoại khối u alpha (TNF- α) trong màng hoạt dịch (Simon *et al.*, 1994; Yin *et al.*, 1999) và chất lưu (SF) (Yin *et al.*, 1999; Yin *et al.*, 1997) của người bệnh mắc chứng viêm khớp phản ứng so với người bệnh mắc bệnh viêm khớp mạn tính (RA). Hàm lượng thấp của TNF- α tiết trong chứng viêm khớp phản ứng so với ở người bệnh RA cũng đã được báo cáo sau khi kích thích ex vivo tế bào đơn nhân của máu ngoại vi (PBMC) (Braun *et al.*, 1999).

Các tác giả sáng chế đã biện luận rằng hệ số sạch của vi khuẩn kết hợp với chứng viêm khớp phản ứng đòi hỏi việc tạo ra hàm lượng thích hợp của IFN- γ và TNF- α , trong khi IL-10 có tác dụng bằng cách ngăn chặn các đáp ứng này (Autenrieth *et al.*, 1994; Sieper and Braun, 1995). IL-10 là xytokin điều hoà mà ức chế sự tổng hợp của IL-12 và TNF- γ bởi các đại thực bào hoạt hoá (de Waal *et al.*, 1991; Hart *et al.*, 1995; Chomarat *et al.*, 1995) và của IFN- γ bởi tế bào T (Macatonia *et al.*, 1993).

J. Viêm đường ruột

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh viêm đường ruột. Thông thường, bệnh viêm đường ruột (EA) xảy ra trong tổ hợp với bệnh viêm ruột (IBD) như bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét ruột kết. Nó cũng có thể tác động đến xương sống và viêm khớp chậu thiêng. Viêm đường ruột bao gồm viêm khớp ngoại vi, thường là trong các điểm xa phía dưới như đầu gối hoặc mắt cá chân. Nó chỉ thường bao gồm một ít hoặc số lượng khớp giới hạn và có thể tiếp theo một cách chặt chẽ với tình trạng bệnh ruột. Bệnh này xuất hiện ở khoảng 11% người bệnh mắc bệnh viêm loét ruột kết và 21% trong số đó mắc bệnh Crohn. Viêm màng hoạt dịch thường là tự giới hạn và không biến dạng.

Bệnh viêm đường ruột bao gồm nhóm các triệu chứng bệnh thấp khớp mà dùng chung việc liên quan với bệnh GI. Các tình trạng bệnh này bao gồm bệnh viêm khớp phản ứng (nghĩa là, liên quan đến lây nhiễm) do vi khuẩn (ví dụ, Shigella, Salmonella, Campylobacter, loài Yersinia, Clostridium difficile), vật ký sinh (ví dụ, Strongyloides stercoralis, Taenia saginata, Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides, các loài Cryptosporidium), và bệnh viêm đốt sống kết hợp với bệnh viêm ruột (IBD). Các

tình trạng bệnh và rối loạn khác bao gồm thông ruột (mổ thông nối ruột), chứng viêm khớp, bệnh tiêu chuẩn phân mỡ, bệnh Whipple và viêm ruột kết collagen.

K. Bệnh viêm khớp mạn tính ở trẻ nhỏ

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc JRA. Bệnh viêm khớp mạn tính ở trẻ nhỏ (JRA), thuật ngữ dùng cho dạng phổ biến nhất của bệnh viêm khớp ở trẻ nhỏ, được áp dụng cho dòng dõi bị ốm được đặc trưng bởi chứng viêm mạn tính và sự phì đại của màng hoạt dịch. Thuật ngữ xếp chồng, nhưng không đồng nghĩa một cách hoàn toàn, với dòng dõi bị ốm đề cập như là bệnh viêm khớp mạn tính ở trẻ nhỏ và/hoặc bệnh viêm khớp tự phát ở châu Âu.

Các hệ miễn dịch bẩm sinh và thích ứng sử dụng nhiều loại tế bào, dây lớn về bề mặt tế bào và protein tiết và mạng lưới liên quan với nhau của sự phản hồi tích cực và tiêu cực (Lo *et al.*, 1999). Hơn nữa, trong khi có thể được cho là tách rời, các cánh bẩm sinh và thích ứng của hệ miễn dịch bị phân cắt về mặt chức năng (Fearon and Locksley, 1996), và các sự kiện bệnh lý xảy ra ở các điểm phân cắt này cũng có liên quan ở mức cao với việc hiểu biết của các tác giả sáng chế về sự phát sinh bệnh của các dạng bệnh viêm khớp mạn tính ở người trưởng thành và trẻ nhỏ (Warrington, *et al.*, 2001).

Đa khớp JRA là nhóm phụ lâm sàng khác biệt được khác biệt bởi chứng viêm và tăng sinh tế bào hoạt dịch ở nhiều khớp (bốn hoặc nhiều), bao gồm các khớp nhỏ của tay (Jarvis, 2002). Kiểu phụ JRA này có thể là trầm trọng, bởi vì sự liên quan đến nhiều khớp của nó và khả năng của nó tiến triển một cách nhanh chóng theo thời gian. Mặc dù khác biệt về mặt lâm sàng, đa khớp JRA là không đồng nhất và người bệnh thay đổi về sự biểu hiện bệnh, tuổi khởi phát, tiên lượng và sự đáp ứng điều trị. Sự khác nhau này cũng phản ánh phổ thay đổi về bản chất của sự miễn dịch và cơn viêm mà có thể xảy ra trong bệnh này (Jarvis, 1998).

L. Bệnh viêm khớp do viêm giai đoạn sớm

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh viêm khớp do viêm giai đoạn sớm. Sự biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm khớp do viêm là tương tự ở giai đoạn sớm trong quá trình bệnh. Kết quả là, nó thường khó để phân biệt những người bệnh mà có nguy cơ phát triển viêm màng hoạt dịch trầm trọng và liên tục mà dẫn đến thương tổn khớp ăn mòn do bệnh viêm khớp của những người này là tự giới

hạn hơn. Sự khác biệt này là tới hạn để tạo đích liệu pháp điều trị một cách thích hợp, điều trị theo cách tấn công với bệnh ăn mòn và tránh độc tố không cần thiết ở người bệnh mắc bệnh tự giới hạn hơn. Các tiêu chuẩn lâm sàng hiện nay để chẩn đoán bệnh viêm khớp ăn mòn như bệnh viêm khớp mạn tính (RA) là ít hữu hiệu ở bệnh giai đoạn sớm và chỉ thị truyền thống về hoạt tính bệnh như số lượng khớp và đáp ứng pha cấp tính không nhận dạng một cách thích hợp người bệnh cũng có hiệu quả kém (Harrison *et al.*, 1998). Các tham số phản chiếu sự kiện bệnh xảy ra ở màng hoạt dịch là tương tự nhất để có giá trị tiên lượng đáng kể.

Các nỗ lực hiện nay để nhận dạng chất tiên lượng có hiệu quả kém ở bệnh viêm khớp do viêm giai đoạn sớm đã nhận dạng sự có mặt của các tự kháng thể đặc hiệu RA, trong các kháng thể cụ thể đối với peptit citrulin hoá, kết hợp với bệnh ăn mòn và liên tục ở nhóm người mắc bệnh viêm khớp do viêm giai đoạn sớm. Dựa vào điều này, peptit citrulin hoá mạch vòng (CCP) đã được phát triển để hỗ trợ việc nhận dạng kháng thể kháng CCP ở huyết thanh của người bệnh. Bằng cách sử dụng phương pháp này, sự có mặt của kháng thể kháng CCP đã được thể hiện là đặc hiệu và nhạy đối với RA, có thể phân biệt RA với các bệnh viêm khớp khác và có thể tiên lượng theo cách tiềm ẩn viêm màng hoạt dịch liên tục, ăn mòn trước khi hiệu quả này trở nên rõ ràng về mặt lâm sàng. Quan trọng là, kháng thể kháng CCP thường có thể phát hiện trong huyết thanh nhiều năm trước khi các triệu chứng lâm sàng cho biết rằng chúng có thể phản ánh các sự kiện miễn dịch cận lâm sàng (Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003).

M. Viêm đốt sống liên khớp

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh viêm đốt sống liên khớp. AS là nhóm bệnh nằm trong sự phân loại bệnh rộng hơn của bệnh cột sống. Người bệnh bị ảnh hưởng bởi nhóm bệnh cột sống khác nhau có các nguyên nhân bệnh mà thường rất khác nhau, nằm trong khoảng từ sự lây nhiễm vi khuẩn đến sự di truyền. Trong tất cả các nhóm phụ khác, kết quả cuối cùng của quy trình bệnh là chứng viêm khớp quanh trục. Không kể sự khác nhau về mặt lâm sàng giai đoạn sớm được nhìn thấy trong các quần thể người bệnh khác nhau, nhiều trong số chúng kết thúc gần giống nhau sau khoảng thời gian của bệnh từ mười đến hai mươi năm. Các nghiên cứu hiện nay cho biết thời gian trung bình để chẩn đoán lâm sàng bệnh viêm đốt sống dính liền từ khi khởi phát bệnh là 7,5 năm (Khan, 1998). Các nghiên cứu giống nhau này cho biết

rằng bệnh viêm đốt sống dính liền có thể có sự phổ biến gần với sự phổ biến của bệnh viêm khớp mạn tính (Feldtkeller *et al.*, 2003; Doran *et al.*, 2003).

AS là rối loạn thấp khớp do viêm hệ thống mạn tính của xương quanh trục có mặt hoặc không có sự biểu hiện ngoài xương. Viêm khớp chậu thiêng và xương sống chủ yếu bị tác động, nhưng các khớp hông và vai và các khớp ngoại vi ít phổ biến hơn hoặc một số cấu trúc ngoài khớp như mắt, mạch, hệ thần kinh và hệ dạ dày-ruột cũng có thể được bao gồm. Bệnh lý của nó là không được hiểu một cách đầy đủ. (Wordsworth, 1995; Calin and Taurog, 1998). Nó được kết hợp một cách chặt chẽ với thích hợp tương thích mô chính nhóm I (MHC I) HLA-B27 alen (Calin and Taurog, 1998). AS ảnh hưởng đến nhiều cá thể trong thời kỳ đầu của cuộc đời và là khiếm sợ bởi vì khả năng của nó gây ra chứng đau mạn tính và thương tổn không thuận nghịch của gân, dây chằng, khớp và xương (Brewerton *et al.*, 1973a; Brewerton *et al.*, 1973b; Schlosstein *et al.*, 1973). AS có thể xảy ra đơn lẻ hoặc trong sự kết hợp với dạng khác của bệnh viêm đốt sống dính liền như bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh vảy nến, chứng viêm khớp vảy nến, viêm khớp thể viêm, viêm loét ruột kết, bệnh ruột kích ứng hoặc bệnh Crohn, trong đó nó được chia thành AS thứ cấp.

Thông thường, các vị trí bị tác động bao gồm đốt sống, khớp xương, xương sườn-đốt sống và khớp xương sườn-mỏm ngang của xương sống và cấu trúc dây chằng bên cột sống. Chứng viêm nơi bám dây chằng, mà là các vị trí gắn cơ gân và dây chằng vào xương, cũng là rõ rệt trong bệnh này (Calin and Taurog, 1998). Vị trí viêm nơi bám dây chằng đã được biết là được thâm nhiễm bởi tế bào huyết tương, tế bào bạch huyết và tế bào đa nhân. Quy trình viêm thường dẫn đến chứng liền khớp xơ từ từ và nhiều xương, (Ball, 1971; Khan, 1990).

Việc chẩn đoán trễ là phổ biến bởi vì các triệu chứng thường góp phần vào các vấn đề của lưng thông thường hơn. Việc giảm mạnh tính linh hoạt trong xương sống ngang lưng dấu hiệu sớm của AS. Các triệu chứng phổ biến khác bao gồm chứng đau mạn tính và độ cứng vững ở lưng phía dưới mà thường bắt đầu ở vị trí mà xương sống phía dưới được nối khớp với khung xương chậu hoặc hông. Mặc dù các triệu chứng phổ biến nhất bắt đầu ở các vùng ngang thắt lưng và vùng chậu trước, chúng có thể bao gồm cổ và lưng phía trên. Bệnh viêm khớp cũng có thể xảy ra ở vai, hông và bàn chân. Một

số người bệnh mắc chứng viêm mắt và các trường hợp trầm trọng hơn phải được quan sát đối với sự liên quan đến van tim.

Sự biểu hiện thông thường nhất là chứng đau lưng, nhưng bệnh có thể bắt đầu theo cách không điển hình ở các khớp ngoại vi, cụ thể là ở trẻ nhỏ và phụ nữ và hiếm khi viêm mống mắt cấp tính (viêm màng mạch nhỏ phía trước). Các triệu chứng giai đoạn sớm bổ sung và các dấu hiệu là sự mở rộng ngực giảm không khuếch bao gồm xương sườn-đốt sống, sốt loại nhẹ, chứng mệt mỏi, chứng chán ăn, giảm trọng lượng và bệnh thiếu máu. Chứng đau lưng hồi quy-thường là về đêm có cường độ thay đổi-là căn bệnh sau cùng, do sự cứng rắn vào buổi sáng thường được làm nhẹ nhờ hoạt động. Tư thế uốn cong hoặc uốn cong quá mức dễ dàng gây đau lưng và co thắt cơ xương sống cổ; do đó, một số mức độ gù là phổ biến ở người bệnh không được điều trị.

Sự biểu hiện hệ thống xảy ra ở $\frac{1}{3}$ trong số những người bệnh. Viêm mống mắt cấp tính hồi quy, thường là tự giới hạn (viêm màng mạch nhỏ phía trước) hiếm khi bị kéo dài và trầm trọng đủ để làm giảm tầm nhìn. Các dấu hiệu thần kinh thường có thể là do viêm dễ thần kinh bị nén hoặc đau thần kinh tọa, gãy đốt sống hoặc sai khớp phụ và hội chứng chùm đuôi ngựa (mà gồm có sự bất lực, tiểu tiện không kiểm chế được về đêm, bàng quang bị thu nhỏ và cảm giác mạnh trực tràng và sự không có mặt của co giật mắt cá chân). Sự biểu hiện tim mạch có thể bao gồm sự không đủ động mạch chủ, bệnh viêm họng, bệnh viêm màng ngoài tim và sự khác thường của tính dẫn ECG. Việc phát hiện phổi hiếm có là chứng xơ hoá thùy phía trên, thường là với lỗ hồng mà có thể bị lỗi đối với TB có thể là phức tạp do sự lây nhiễm với *Aspergillus*.

AS được khác biệt bởi phản ứng ban đỏ nhẹ hoặc vừa phải của viêm đốt sống hoạt động làm thay đổi với khoảng thời gian viêm hầu như hoặc hoàn toàn không hoạt động. Việc điều trị đúng ở hầu hết người bệnh dẫn đến cuộc giống giảm thiểu hoặc không bất lực và đầy đủ thay vì cứng vững lưng. Thông thường, quá trình là không trầm trọng và tiến triển, dẫn đến sự biến dạng mất khả năng rõ rệt. Sự tiên lượng là ảm đạm đối với người bệnh mắc chứng viêm mống mắt khó chữa và đối với người bệnh hiếm gặp với chứng thoái hoá dạng tinh bột thứ cấp.

N. Viêm loét ruột kết

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh viêm loét ruột kết. Viêm loét ruột kết là bệnh mà gây ra chứng viêm và đau, được gọi là loét, lớp lót ruột già. Chứng viêm thường xảy ra ở trực tràng và phần phía dưới của ruột kết, nhưng nó có thể làm ảnh hưởng đến toàn bộ ruột kết. Viêm loét ruột kết hiếm khi tác động đến ruột non ngoại trừ đôi với phần đầu cuối, được gọi là ruột hồi. Viêm loét ruột kết cũng được gọi là viêm ruột kết hoặc viêm ruột thẳng. Chứng viêm làm cho ruột kết thường trống rỗng, gây ra bệnh tiêu chảy. Dạng loét ở vị trí mà ở đó chứng viêm đã giết tế bào lót ruột kết; loét gây chảy máu và tạo ra mủ.

Viêm loét ruột kết là bệnh viêm ruột (IBD), tên chung đối với bệnh mà gây ra chứng viêm ở ruột non và ruột kết. Viêm loét ruột kết có thể là khó để chẩn đoán bởi vì các triệu chứng của nó là tương tự với các rối loạn ruột khác và với loại IBD khác, bệnh Crohn. Bệnh Crohn khác với viêm loét ruột kết bởi vì nó gây ra chứng viêm sâu hơn trong thành ruột. Ngoài ra, bệnh Crohn thường xảy ra ở ruột non, mặc dù nó cũng có thể xảy ra ở miệng, thực quản, dạ dày, tá tràng, ruột già, ruột thừa và hậu môn.

Viêm loét ruột kết có thể xảy ra ở người thuộc lứa tuổi bất kỳ, nhưng thông thường nhất là bắt đầu ở các tuổi nằm trong khoảng từ 15 đến 30, hoặc thường ít hơn ở các tuổi từ 50 đến 70. Trẻ nhỏ và thanh thiếu niên đôi khi phát triển bệnh. Bệnh viêm loét ruột kết ảnh hưởng đến nam giới và nữ giới một cách cân bằng và xuất hiện ở một số gia đình. Lý thuyết về nguyên nhân gây viêm loét ruột kết thì có rất nhiều, nhưng không có nguyên nhân nào được chứng minh. Lý thuyết phổ biến nhất là hệ miễn dịch của cơ thể phản ứng với virus hoặc vi khuẩn bằng cách gây ra chứng viêm tiếp diễn ở thành ruột. Những người mắc bệnh viêm loét ruột kết có các khác thường của hệ miễn dịch, nhưng bác sĩ không biết được nếu các khác thường này là nguyên nhân hoặc kết quả của bệnh. Bệnh viêm loét ruột kết do ứng xuất cảm xúc hoặc tính nhạy với một vài thức ăn hoặc sản phẩm thức ăn gây ra, nhưng các yếu tố này có thể gây ra các triệu chứng ở một số người.

Các triệu chứng thông thường nhất của bệnh viêm loét ruột kết là chứng đau bụng và tiêu chảy có máu. Người bệnh cũng có thể trải qua sự mệt mỏi, giảm trọng lượng, mất sự thèm ăn, chảy máu trực tràng và mất nước và dinh dưỡng của cơ thể. Khoảng một nửa người bệnh có triệu chứng nhẹ. Những người bệnh khác bị sốt thường xuyên, tiêu chảy có máu, nôn và bị chuột rút khác thường trầm trọng. Bệnh viêm loét

ruột kết cũng có thể gây ra các vấn đề như chứng viêm khớp, chứng viêm mắt, bệnh gan (bệnh viêm gan, bệnh xơ gan và viêm xơ chai đường mật nguyên phát), chứng loãng xương, phát ban da và bệnh thiếu máu. Không có chuyên gia nào biết được chắc chắn vấn đề tại sao xảy ra bên ngoài ruột kết. Các nhà khoa học cho rằng các biến chứng này có thể xảy ra khi hệ miễn dịch gây ra chứng viêm ở các phần khác của cơ thể. Một số trong số các vấn đề này biến mất khi viêm ruột kết được điều trị.

Mặc dù việc khám bệnh và một dãy các thử nghiệm có thể được đòi hỏi để chẩn đoán bệnh viêm loét ruột kết. Các thử nghiệm máu có thể được thực hiện để kiểm tra đối với bệnh thiếu máu, mà có thể cho biết việc chảy máu ở ruột kết hoặc trực tràng. Các thử nghiệm máu cũng có thể cho biết số lượng bạch huyết cầu ở mức cao, mà là dấu hiệu của chứng viêm ở một số nơi trong cơ thể. Bằng cách thử nghiệm mẫu phân, bác sĩ có thể phát hiện ra sự chảy máu hoặc sự lây nhiễm ở ruột kết hoặc trực tràng. Bác sĩ có thể tiến hành soi ruột kết hoặc soi đại tràng sigma. Để thử nghiệm, bác sĩ lồng đèn nội soi-ống dài, linh hoạt, nhẹ được nối với máy tính và màn hình máy vô tuyến truyền hình-vào trong hậu môn để xem phía bên trong của ruột kết và trực tràng. Bác sĩ sẽ có thể nhìn thấy chứng viêm bất kỳ, chảy máu hoặc loét ở thành ruột kết. Trong quá trình xem xét, bác sĩ có thể tiến hành sinh thiết, mà bao gồm việc lấy mẫu mô từ lớp phủ ruột kết để nhìn bằng kính hiển vi. Tia x thực bari của ruột kết cũng có thể được đòi hỏi. Quy trình này bao gồm việc làm đầy ruột kết bằng bari, dung dịch phản trắng. Bari thể hiện màu trắng trên màng tia x, cho phép bác sĩ nhìn thấy rõ ràng ruột kết, bao gồm loét bất kỳ hoặc sự khác thường khác mà có thể tồn tại.

Việc điều trị đối với bệnh viêm loét ruột kết phụ thuộc vào sự trầm trọng của bệnh. Hầu hết những người được điều trị bằng việc dùng thuốc. Trong các trường hợp trầm trọng, người bệnh có thể cần phải phẫu thuật để loại bỏ ruột kết bị bệnh. Phẫu thuật là chỉ điều trị viêm loét ruột kết. Một số người mà có các triệu chứng do một số thức ăn gây ra là có khả năng kiểm soát các triệu chứng bằng cách tránh các thức ăn mà làm rối loạn ruột, thức ăn thích hợp ở mức cao, quả thô và rau hoặc sữa đường (lactoza). Mỗi người có thể trải qua viêm loét ruột kết khác nhau, do đó việc điều trị được điều chỉnh đối với mỗi cá thể. Sự trợ giúp xúc cảm và tâm lý là quan trọng. Một số người có sự thuyên giảm-khoảng thời gian khi các triệu chứng biến mất-mà trong hàng tháng hoặc thậm chí hàng năm. Tuy nhiên, hầu hết triệu chứng của người bệnh

cuối cùng trở lại. Mẫu bệnh thay đổi này có nghĩa là mẫu có thể luôn luôn được tiết lộ khi việc điều trị được trợ giúp. Một số người mắc bệnh viêm loét ruột kết có thể cần phải có sự chăm sóc y khoa trong một số thời gian, với sự thăm khám của bác sỹ đều đặn để kiểm tra tình trạng bệnh.

O. Bệnh Crohn

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc bệnh Crohn. Rối loạn khác mà sự ngăn chặn miễn dịch đã được thử nghiệm là bệnh Crohn. Các triệu chứng của bệnh Crohn bao gồm chứng viêm ruột và sự phát triển của chứng hẹp và dò ruột; bệnh thần kinh thường kèm theo cách triệu chứng này. Các dược chất kháng viêm, như 5-aminosalixylat (ví dụ, mesalamin) hoặc corticosteroid, thường được quy định, nhưng không phải luôn hữu hiệu (xét đến trong ấn phẩm: Botoman *et al.*, 1998). Việc ngăn chặn miễn dịch bằng cyclosporin đôi khi có lợi đối với người bệnh kháng hoặc không dung nạp corticosteroid (Brynskov *et al.*, 1989).

Các nỗ lực để phát triển các công cụ chẩn đoán và điều trị kháng lại bệnh Crohn đã được tập trung vào vai trò trung tâm của xytokin (Schreiber, 1998; van Hogezaand and Verspaget, 1998). Xytokin là protein tiết nhỏ hoặc yếu tố (5 đến 20kD) mà có tác dụng đặc hiệu đối với sự tương tác tế bào-với-tế bào, giao tiếp nội bào hoặc hành vi của các tế bào khác. Các xytokin được tạo ra bởi tế bào bạch huyết, cụ thể là tế bào bạch huyết TH1 và TH2, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào ruột, bạch cầu hạt, tế bào biểu mô và các nguyên bào sợi (xét đến trong ấn phẩm: Rogler and Andus, 1998; Galley and Webster, 1996). Một vài xytokin là tiền viêm (ví dụ, TNF- α , IL-1(α và β), IL-6, IL-8, IL-12, hoặc yếu tố ức chế bạch cầu hạt [LIF]); các yếu tố khác là kháng viêm (ví dụ, chất đối kháng thụ thể IL-1, IL-4, IL-10, IL-11, và TGF- β). Tuy nhiên, có thể có sự chồng lấn và dư thừa thức ăn về tác dụng của chúng trong một số tình trạng bệnh viêm.

Trong các trường hợp hoạt động của bệnh Crohn, nồng độ tăng của TNF- α và IL-6 được tiết vào trong sự tuần hoàn máu và TNF- α , IL-1, IL-6, và IL-8 được tạo ra với lượng dư cục bộ bởi tế bào niêm mạc (ấn phẩm: Funakoshi *et al.*, 1998). Các xytokin này có thể có các tác dụng khoảng xa đối với các hệ sinh lý bao gồm sự phát triển xương, sự tạo huyết, chức năng gan, tuyến giáp và thần kinh tâm thần. Ngoài ra, sự không cân bằng về tỷ lệ IL-1 β /IL-1ra, theo IL-1 β tiền viêm, đã được quan sát ở người bệnh mắc bệnh Crohn (Rogler and Andus, 1998; Saiki *et al.*, 1998; Dionne *et al.*,

1998; cũng xem ấn phẩm: Kuboyama, 1998). Một nghiên cứu đề xuất rằng prolin xytokin trong một số mẫu phân có thể là công cụ chẩn đoán hữu ích đối với bệnh Crohn (Saiki *et al.*, 1998).

Việc điều trị mà đã được đề xuất đối với bệnh Crohn bao gồm việc sử dụng các chất đối kháng xytokin khác nhau (ví dụ, IL-1ra), chất ức chế (ví dụ, enzym chuyển hoá IL-1 β và chất chống oxy hoá) và kháng thể kháng xytokin (Rogler and Andus, 1998; van Hogezaand and Verspaget, 1998; Reimund *et al.*, 1998; Lugerling *et al.*, 1998; McAlindon *et al.*, 1998). Cụ thể là, các kháng thể đơn dòng kháng TNF- α đã được thử nghiệm với một số thành công trong việc điều trị bệnh Crohn (Targan *et al.*, 1997; Stack *et al.*, 1997; van Dullemen *et al.*, 1995). Các hợp chất này có thể được sử dụng trong liệu pháp điều trị tổ hợp với các hợp chất của sáng chế.

Phương pháp khác để điều trị bệnh Crohn đã tập trung vào sự trừ diệt ít nhất riêng phần cộng đồng vi khuẩn mà có thể là gây ra đáp ứng viêm và thay thế nó bằng cộng đồng mầm bệnh khác. Ví dụ, patent Mỹ số 5,599,795 bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và điều trị bệnh Crohn ở đối tượng mắc bệnh là con người. Phương pháp của chúng được định hướng để tiệt trùng đường ruột bằng ít nhất một thuốc kháng sinh và ít nhất một chất kháng nấm để giết khu hệ thực vật đang tồn tại và thay thế chúng bằng các vi khuẩn được đặc trưng khác nhau, lựa chọn được lấy từ những người bình thường. Borody cho biết rằng phương pháp điều trị bệnh Crohn bằng việc loại bỏ ít nhất riêng phần khu hệ vi sinh vật trong ruột đang tồn tại bằng việc thụt rửa và thay thế bằng cộng đồng vi khuẩn mới được đưa vào bằng việc tiêm truyền phân từ người cho được sàng lọc bệnh hoặc bằng được phẩm bao gồm các loài *Bacteroides* và *Escherichia coli*. (patent Mỹ số 5,443,826).

P. Bệnh luput ban đỏ hệ thống

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc SLE. Cũng có nguyên nhân gây bệnh chưa được biết đến đối với các bệnh tự miễn dịch như bệnh luput ban đỏ hệ thống. Bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) là bệnh thấp khớp tự miễn dịch được khác biệt bởi sự lắng đọng trong mô của các tự kháng thể và phức hệ miễn dịch dẫn đến thương tổn mô (Kotzin, 1996). Ngược với các bệnh tự miễn dịch như MS và bệnh đái tháo đường typ 1, SLE có liên quan một cách tiềm ẩn đến nhiều hệ cơ quan một cách trực tiếp và các biểu hiện lâm sàng của nó là khác nhau và có thể thay đổi (xét đến bởi

ấn phẩm: Kotzin và O'Dell, 1995). Ví dụ, một số người bệnh có thể chứng minh chứng phát ban da căn bản và đau khớp, thể hiện sự thuyên giảm tự phát và đòi hỏi việc dùng thuốc ít. Ở các đầu phổ khác là những người bệnh mà chứng minh thận trọng và tiến triển mà đòi hỏi liệu pháp điều trị với liều steroid ở mức cao và được chất độc tế bào như xyclophosphamit (Kotzin, 1996).

Dấu xác nhận huyết thanh của SLE và thử nghiệm chẩn đoán cơ bản sẵn có, là hàm lượng huyết thanh tăng của kháng thể IgG để cấu thành nhân tế bào, như ADN sợi kép (dsADN), ADN sợi đơn (ss-ADN), và chromatin. Trong số các tự kháng thể này, kháng thể IgG kháng dsADN đóng vai trò chính trong sự phát triển viêm tiểu cầu thận luput (G N) (Hahn and Tsao, 1993; Ohnishi *et al.*, 1994). Viêm tiểu cầu thận là tình trạng bệnh trầm trọng mà trong đó thành mao dẫn của tiểu cầu thận tinh chế máu thận trở nên dày bằng việc tăng dần ở phía biểu mô của màng cơ sở cầu thận. Bệnh này thường là mạn tính và tiến triển và cuối cùng có thể dẫn đến suy thận.

Q. Hội chứng ruột kích thích

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc hội chứng ruột kích thích (IBS). IBS là rối loạn chức năng được khác biệt bởi chứng đau khác thường và tập tính ruột thay đổi. Hội chứng này có thể bắt đầu ở lứa tuổi trẻ và có thể được kết hợp với sự bất lực đáng kể. Hội chứng này không phải là rối loạn đồng nhất. Tốt hơn là, typ phụ của IBS đã được mô tả dựa vào triệu chứng rõ rệt nhất-tiêu chảy, chứng táo bón hoặc chứng đau. Với sự không có mặt của triệu chứng “cảnh báo”, như sốt, giảm trọng lượng và chảy máu dạ dày-ruột, sự tiến triển giới hạn là cần thiết. Khi sự chẩn đoán IBS được thực hiện, phương pháp điều trị tích hợp có thể làm giảm một cách hữu hiệu tính trầm trọng của các triệu chứng này. IBS là rối loạn thông thường, mặc dù tốc độ phổ biến của nó đã thay đổi. Nói chung, IBS tác động đến khoảng 15% trong số những người trưởng thành ở Mỹ và xảy ra nhiều hơn khoảng ba lần ở nữ giới so với nam giới (Jailwala *et al.*, 2000).

IBS chiếm khoảng từ 2,4 triệu đến 3,5 triệu lần thăm khám đối với bác sỹ mỗi năm. Nó không chỉ là tình trạng bệnh phổ biến nhất được nhìn thấy bởi những nhà nghiên cứu dạ dày-ruột mà còn là một trong số các tình trạng bệnh dạ dày-ruột phổ biến nhất được nhìn thấy bởi bác sỹ chăm sóc cơ bản (Everhart *et al.*, 1991; Sandler, 1990).

IBS cũng là rối loạn đất tiền. So với những người mà không có các triệu chứng ruột, những người mắc IBS bị bỏ lỡ mất ba lần do nhiều ngày làm việc và tương tự hơn để báo cáo là quá ồm yếu đối với nữ giới (Drossman *et al.*, 1993; Drossman *et al.*, 1997). Hơn nữa, những người mắc IBS phải gánh chịu hàng trăm đô la cho việc chi trả y khoa so với những người không mắc các rối loạn ruột (Talley *et al.*, 1995).

Không số lượng khác thường đặc hiệu nào đối với sự tăng và thuyên giảm chứng đau khác thường và hành vi ruột thay đổi trải qua bởi người bệnh mắc IBS. Lý thuyết tiến hoá của IBS gợi ý sự rối loạn điều hoà ở nhiều mức của trục não-ruột. Sự rối loạn vận động, khả năng phản ứng quá mức của nội tạng, sự điều biến khác thường của hệ thần kinh trung ương (CNS), và sự lây nhiễm tất cả có liên quan. Ngoài ra, các yếu tố tâm lý xã hội đóng vai trò cải biến quan trọng. Tính vận động ruột khác thường đã được xét đến trong thời gian dài là yếu tố phát sinh bệnh IBS. Thời gian chuyển tiếp qua ruột non sau bữa ăn đã được thể hiện là ngắn hơn ở người bệnh mắc IBS bị tiêu chảy rõ rệt hơn so với ở người bệnh mà có typ phụ táo bón rõ rệt hoặc chứng đau rõ rệt (Cann *et al.*, 1983).

Trong các nghiên cứu về ruột non trong thời gian nhin đói, sự có mặt của chứng co thắt riêng biệt, tạo nhóm và kéo dài, các cơn co thắt phổ biến đã được báo cáo ở người bệnh mắc IBS (Kellow and Phillips, 1987). Những người bệnh này cũng trải qua chứng đau với sự co thắt không đều thông thường hơn so với những người khoẻ mạnh (Kellow and Phillips, 1987; Horwitz and Fisher, 2001)

Các phát hiện về tính vận động này không xét đến toàn bộ phức hệ triệu chứng ở người bệnh mắc IBS; trên thực tế, hầu hết những người bệnh này không có các bất thường có thể chứng minh được (Rothstein, 2000). Những người bệnh mắc IBS có tính nhạy gia tăng đối với chứng đau nội tạng. Các nghiên cứu bao gồm sự căng phòng hình cầu của ruột kết trực tràng sigma đã thể hiện rằng người bệnh mắc IBS trải qua chứng đau và sung phòng ở áp suất và thể tích thấp hơn nhiều so với các đối tượng đối chứng (Whitehead *et al.*, 1990). Những người bệnh này duy trì sự nhận thức bình thường của sự kích thích sôma.

Nhiều lý thuyết đã được đề xuất để giải thích hiện tượng này. Ví dụ, các thụ thể trong nội tạng có thể có tính nhạy gia tăng khi đáp ứng với sự căng phòng hoặc hàm lượng trong lòng mạch. Tế bào thần kinh ở bó cột sau của tủy sống có thể có tính dễ bị

kích thích gia tăng. Ngoài ra, sự thay đổi về quá trình xử lý cảm giác của CNS có thể được bao gồm (Drossman *et al.*, 1997). Các nghiên cứu tạo hình ảnh cộng hưởng từ chức năng gần đây đã thể hiện rằng so với các đối tượng đối chứng, người bệnh mắc IBS có sự hoạt hoá gia tăng của vỏ não khứu-hải mã phía trước, tâm đau quan trọng, trong việc đáp ứng với kích thích trực tràng bị đau (Mertz *et al.*, 2000).

Theo cách gia tăng, bằng chứng gợi ý mối quan hệ giữa viêm ruột non lây nhiễm và sự phát triển tiếp theo của IBS. Các xytokin viêm có thể đóng một vai trò. Trong quá trình phẫu thuật người bệnh với lịch sử vi dạ dày-ruột do vi khuẩn mạn tính (Neal *et al.*, 1997), 25% thay đổi liên tục được báo cáo về hành vi của ruột. Sự liên tục của triệu chứng có thể là do ứng suất tâm lý ở thời gian nhiễm cấp tính (Gwee *et al.*, 1999).

Gần đây các dữ liệu gợi ý rằng sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn trong ruột non có thể có vai trò trong các triệu chứng IBS. Trong một nghiên cứu (Pimentel *et al.*, 2000), 157 (78%) trong số 202 người bệnh IBS được đề cập thử nghiệm thở hydro có các phát hiện thử nghiệm mà là tích cực đối với sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn. Trong số 47 đối tượng mà có thử nghiệm tiếp theo, 25 (53%) sự cải thiện về triệu chứng được báo cáo (nghĩa là đau bụng và tiêu chảy) với việc điều trị bằng kháng sinh.

IBS có thể có mặt với khoảng triệu chứng. Tuy nhiên, đau bụng và hành vi của ruột thay đổi vẫn là các dấu hiệu cơ bản. Sự bất tiện ở bụng thường được mô tả có bản chất là co thắt và định vị ở góc phía dưới bên trái, mặc dù mức trầm trọng và sự định vị có thể khác nhau rất lớn. Người bệnh có thể báo cáo tiêu chảy, chứng táo bón hoặc tình tiết thay đổi về bệnh tiêu chảy và táo bón. Các triệu chứng tiêu chảy thường được mô tả là thể tích nhỏ, phân lỏng và đôi khi phân kèm theo chất nhầy. Người cũng có thể báo cáo sự sung phòng, tiêu gấp, sự thụt rửa không hoàn toàn và sung bụng. Các triệu chứng dạ dày-ruột phía trên như trào ngược dạ dày-thực quản, chứng khó tiêu hoặc sự nôn mửa, cũng có thể có mặt (Lynn and Friedman, 1993).

Sự dai dẳng của các triệu chứng không phải là chỉ định cho thử nghiệm hơn nữa; nó là đặc trưng của IBS và là triệu chứng được mong đợi của hội chứng. Việc đánh giá chẩn đoán kéo dài hơn được chỉ định ở người bệnh mà các triệu chứng trở nên xấu hơn hoặc thay đổi. Các chỉ định cho thử nghiệm hơn nữa cũng bao gồm sự có mặt của các triệu chứng cảnh báo, khởi phát triệu chứng sau tuổi 50 và tiền sử gia đình mắc bệnh

ung thư ruột kết. Các thử nghiệm có thể bao gồm soi ruột kết, chụp X quang máy vi tính của bụng và khung xương chậu và các nghiên cứu bari của ruột non hoặc ruột già.

R. Hội chứng Sjögren

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị người bệnh mắc hội chứng Sjögren. Hội chứng Sjögren sơ cấp (SS) là mạn tính, tiến triển chậm, bệnh tự miễn dịch hệ thống, mà chủ yếu tác động đến nữ giới tuổi trung niên (tỷ lệ nữ giới so với nam giới 9:1), mặc dù có thể nhìn thấy được ở tất cả các lứa tuổi bao gồm trẻ nhỏ (Jonsson *et al.*, 2002). Nó được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm tế bào bạch huyết và sự phá huỷ tuyến ngoại tiết, mà được thâm nhiễm bởi tế bào đơn nhân bao gồm tế bào bạch huyết CD4+, CD8+ và tế bào B (Jonsson *et al.*, 2002). Ngoài ra, sự biểu hiện ngoại tuyến (hệ thống) được nhìn thấy ở một phần ba người bệnh (Jonsson *et al.*, 2001).

Việc thâm nhiễm tế bào bạch huyết tuyến là dấu hiệu tiến triển (Jonsson *et al.*, 1993), mà khi kéo dài, có thể thay thế các phần lớn của cơ quan. Thú vị là, tuyến thâm nhiễm vào một số người bệnh gần giống với các vi cấu trúc bạch huyết lạc vị trí ở tuyến nước bọt (được xác định như các tâm mầm lạc vị trí) (Salomonsson *et al.*, 2002; Xanthou *et al.*, 2001). Trong SS, GC lạc vị trí được xác định như dạng kết tụ tế bào T và B của tế bào tăng sinh với mạng lưới tế bào hình cây nang và tế bào màng trong hoạt hoá. Các cấu trúc tương tự GC được tạo thành nằm trong mô đích cũng mô tả các đặc tính chức năng với việc tạo ra các tự kháng thể (kháng Ro/SSA và kháng La/SSB) (Salomonsson and Jonsson, 2003).

Các bệnh tự miễn dịch hệ thống khác, như RA, các yếu tố tới hạn đối với GC lạc vị trí đã được nhận dạng. Các mô hoạt dịch khớp với GC được thể hiện để tạo ra các chemokin CXCL13, CCL21 và lymphotoxin (LT)- β (được phát hiện ở các tâm nang và tế bào B vùng vỏ não). Phép phân tích hồi quy đa chiều của các chất phân tích này nhận dạng CXCL13 và LT- β là các xytokin đơn lẻ dự đoán GC trong hoạt dịch khớp (Weyand and Goronzy, 2003). Gần đây, CXCL13 và CXCR5 trong tuyến nước bọt đã được thể hiện đóng vai trò thiết yếu trong quy trình viêm bằng việc tuyển mộ tế bào B và T, do đó góp phần vào sự tái sinh mô bạch huyết và sự hình thành GC lạc vị trí trong SS (Salomonsson *et al.*, 2002).

S. Bệnh vẩy nến

RTA 408 có thể được sử dụng để điều trị cho người bệnh mắc bệnh vảy nến. Bệnh vảy nến là bệnh da mạn tính tróc vảy và viêm mà làm ảnh hưởng đến từ 2 đến 2,6% dân số nước Mỹ hoặc khoảng từ 5,8 đến 7,5 triệu người. Mặc dù bệnh này xảy ra ở tất cả nhóm tuổi, nhưng nó chủ yếu ảnh hưởng đến người lớn. Nó xuất hiện khoảng cân bằng giữa nam giới và nữ giới. Bệnh vảy nến xảy ra khi tế bào da tăng một cách nhanh chóng từ nguồn gốc của chúng dưới bề mặt da và chết trên bề mặt da trước khi chúng có cơ hội chín. Thông thường, sự di chuyển này (cũng được gọi là doanh số) chiếm khoảng một tháng, nhưng ở bệnh vảy nến nó có thể xảy ra chỉ trong vài ngày. Ở dạng thông thường của nó, bệnh vảy nến dẫn đến miềng đắp dày, da màu đỏ (viêm) được phủ bằng lớp vảy màu bạc. Những miềng đắp này, mà đôi khi được gọi là vết tan, thường là ngứa hoặc cảm giác đau. Chúng phổ biến nhất xảy ra ở khuỷu tay, đầu gối, các phần khác của chân, da đầu, lưng phía dưới, mặt, lòng bàn tay và lòng bàn chân, nhưng chúng có thể xuất hiện ở nơi bất kỳ của da trên cơ thể. Bệnh cũng có thể tác động đến móng tay, móng chân và mô mềm của cơ quan sinh dục ngoài và phía bên trong miệng. Trong khi nó khác thường đối với da xung quanh khớp bị tác động bị nứt, khoảng 1 triệu người mắc bệnh vảy nến trải qua chứng viêm khớp mà tạo ra các triệu chứng của chứng viêm khớp. Tình trạng bệnh này được gọi là chứng viêm khớp vảy nến.

Bệnh vảy nến là rối loạn da được điều khiển bởi hệ miễn dịch, cụ thể là bao gồm loại bạch huyết cầu được gọi là tế bào T. Thông thường, tế bào T hỗ trợ bảo vệ cơ thể chống lại sự lây nhiễm và bệnh. Trong trường hợp về bệnh vảy nến, tế bào T tạo ra tác dụng do nhầm lẫn và trở nên hoạt động mà chúng gây ra các đáp ứng miễn dịch khác, mà dẫn đến chứng viêm và doanh thu nhanh chóng tế bào da. Trong khoảng một phần ba trường hợp, có lịch sử gia đình về bệnh vảy nến. Các nhà nghiên cứu đã nghiên cứu số lượng lớn gia đình bị tác động bởi bệnh vảy nến và gen được nhận dạng liên quan đến bệnh. Những người mắc bệnh vảy nến có thể thông báo rằng có thời gian khi da trở nên xấu hơn, thì cải thiện. Các tình trạng bệnh mà có thể gây ra phản ứng ban đỏ bao gồm sự lây nhiễm, ứng suất và sự thay đổi về thời tiết mà làm khô da. Ngoài ra, một số thuốc, bao gồm lithi và chất phong bế beta, mà được kê đơn cho huyết áp cao, có thể gây ra sự bùng phát hoặc làm cho bệnh trở nên xấu hơn.

T. Các bệnh lây nhiễm

RTA 408 có thể là hữu ích trong việc điều trị các bệnh lây nhiễm, bao gồm các lây nhiễm virus và vi khuẩn. Như được lưu ý trên đây, các lây nhiễm này có thể được kết hợp với các đáp ứng viêm khu trú trầm trọng hoặc hệ thống. Ví dụ, bệnh cúm có thể gây ra chứng viêm trầm trọng của phổi và sự lây nhiễm vi khuẩn có thể gây ra đáp ứng viêm quá mức hệ thống, bao gồm việc sản xuất quá mức của nhiều xytokin viêm, mà là dấu kiểm tra của sự nhiễm trùng. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể là hữu ích để ức chế một cách trực tiếp các mầm bệnh virus. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng các hợp chất liên quan như CDDO có thể ức chế việc sao chép HIV trong đại thực bào (Vazquez *et al.*, 2005). Các nghiên cứu khác đã chỉ định rằng việc ức chế tạo tín hiệu NF-kappa B có thể ức chế sự sao chép virus cúm và xyclopentenon prostaglandin đó có thể ức chế việc sao chép virus (ví dụ, Mazur *et al.*, 2007; Pica *et al.*, 2000).

Sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc ngăn ngừa mỗi trong số các bệnh/rối loạn/tình trạng bệnh được đề cập trên đây trong phần IV bằng cách sử dụng hợp chất RTA 408 hoặc muối được dụng của nó, hoặc chất đa hình của hợp chất đó (như, ví dụ, bất kỳ trong số các chất đa hình được mô tả trên đây hoặc dưới đây trong bản mô tả này), hoặc được phẩm bao gồm bất kỳ trong số các thực thể được kể đến trên đây và chất mang được dụng (bao gồm, ví dụ, được phẩm được mô tả trên đây hoặc dưới đây trong bản mô tả này).

V. Dược phẩm và đường dùng

RTA 408 có thể được dùng bằng nhiều phương pháp, *ví dụ*, qua đường miệng hoặc bằng việc tiêm (*ví dụ*, dưới da, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, v.v). Phụ thuộc vào đường dùng, các hoạt chất có thể được bao ngoài trong vật liệu để bảo vệ hợp chất không bị tác động của axit và các điều kiện tự nhiên khác mà có thể khử hoạt tính hợp chất. Chúng cũng có thể được dùng bằng việc truyền/tiêm liên tục của bệnh hoặc vị trí thương tổn.

Để dùng RTA 408 bằng các đường dùng khác ngoài dùng ngoài đường tiêu hoá, có thể cần phải bao ngoài hợp chất bằng, hoặc dùng đồng thời hợp chất với, vật liệu để ngăn ngừa sự khử hoạt tính của nó. Ví dụ, hợp chất điều trị có thể được dùng cho người bệnh trong chất mang thích hợp, ví dụ, liposom hoặc chất pha loãng. Các chất pha loãng được dụng bao gồm nước muối và dung dịch đệm trong nước. Liposom bao gồm nhũ

tương nước trong dầu trong nước CGF cũng như các liposom thông thường (Strejan *et al.*, 1984).

RTA 408 cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hoá, trong màng bụng, trong tuỷ sống hoặc trong não. Thể phân tán có thể được tạo ra trong glyxerol, polyetylen glycol dạng lỏng và hỗn hợp chứa chúng và trong dầu. Trong các điều kiện lưu trữ và sử dụng thông thường, các dược phẩm này có thể chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự sinh trưởng của vi sinh vật.

Các dung dịch vô trùng có thể tiêm có thể được tạo ra bằng việc hợp nhất RTA 408 với lượng đòi hỏi trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp của các thành phần được liệt kê trên đây, nếu cần, tiếp theo lọc vô trùng. Thông thường, thể phân tán được tạo ra bằng cách hợp nhất hợp chất điều trị vào trong chất mang vô trùng mà chứa môi trường phân tán cơ bản và các thành phần khác được đòi hỏi từ danh mục được liệt kê trên đây. Trong trường hợp bột vô trùng để tạo ra dung dịch vô trùng có thể tiêm, các phương pháp bào chế được ưu tiên là sấy chân không và làm đông khô, mà thu được bột chứa hoạt chất (nghĩa là, hợp chất điều trị) cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch lọc vô trùng trước của nó.

RTA 408 có thể tạo ra dạng vô định hình hoàn toàn bằng cách sử dụng quy trình sấy phun trực tiếp. RTA 408 có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ, với chất pha loãng trợ hoặc chất mang ăn được có thể đông hoá. Hợp chất điều trị và các thành phần khác cũng có thể được kèm theo trong nang gelatin vỏ cứng hoặc mềm, được nén thành viên nén hoặc được hợp nhất một cách trực tiếp vào trong khẩu phần ăn của người bệnh. Để dùng điều trị qua đường miệng, hợp chất điều trị có thể được hợp nhất với tá dược và được sử dụng ở dạng viên nén có thể ăn được, viên nén dùng qua khoang miệng, viên thuốc dẹt, viên nang, viên ngọt, huyền phù, xi-rô, bột xộp và tương tự. Tỷ lệ phần trăm của hợp chất điều trị trong dược phẩm và dạng bào chế có thể, tất nhiên, được thay đổi. Lượng hợp chất điều trị trong dược phẩm hữu ích về mặt điều trị là lượng sao cho thu được liều thích hợp.

Đặc biệt có lợi khi bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hoá ở dạng liều đơn vị do dễ dùng và đồng nhất. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến các đơn vị rời rạc về mặt vật lý như các liều đơn nhất đối với người bệnh sẽ được điều trị, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hợp chất điều trị được tính

toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang dùng trong dược phẩm được đòi hỏi. Đặc tính của các dạng liều đơn vị của sáng chế được đưa ra và phụ thuộc một cách trực tiếp vào (a) các đặc tính đơn nhất của hợp chất điều trị và tác dụng điều trị cụ thể sẽ đạt được và (b) các giới hạn vốn có trong lĩnh vực tạo hợp chất hợp chất điều trị để điều trị tình trạng bệnh được chọn ở người bệnh.

RTA 408 cũng có thể được dùng theo cách khu trú cho da, mắt hoặc niêm mạc. Theo cách khác, nếu việc phân phối cục bộ cho phổi là được mong muốn, hợp chất điều trị có thể được dùng bằng việc xông ở dạng dược phẩm bột khô hoặc sol khí.

Thông thường, RTA 408 sẽ được dùng ở liều hữu hiệu về mặt điều trị đủ để điều trị tình trạng bệnh kết hợp với người bệnh đã nêu. Ví dụ, hiệu quả của hợp chất có thể được đánh giá trong các hệ mô hình động vật mà có thể dự đoán hiệu quả trong việc điều trị bệnh ở người, như các hệ mô hình được thể hiện trong các ví dụ và trên các hình vẽ.

Lượng liều thực tiễn của RTA 408 hoặc dược phẩm bao gồm RTA 408 được dùng cho người bệnh có thể được dùng theo các yếu tố vật lý và sinh lý, như tuổi, giới tính, thể trọng, mức trầm trọng của tình trạng bệnh, loại bệnh sẽ được điều trị, sự can thiệp điều trị trước hoặc đồng thời, bệnh tự phát của người bệnh và đường dùng. Các yếu tố này có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Người thực hành chịu trách nhiệm đối với việc dùng thường sẽ xác định nồng độ của (các) hoạt chất trong dược phẩm và (các) liều thích hợp đối với người bệnh riêng rẽ. Liều có thể được điều chỉnh bởi bác sỹ riêng rẽ trong trường hợp biến chứng bất kỳ.

Thông thường, lượng hữu hiệu sẽ thay đổi nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 1000mg/kg, khoảng từ 0,01mg/kg đến 750mg/kg, khoảng từ 100mg/kg đến 500mg/kg, khoảng từ 1,0mg/kg đến 250mg/kg, khoảng từ 10,0mg/kg đến 150mg/kg trong một hoặc nhiều liều dùng hàng ngày, trong một hoặc vài ngày (phụ thuộc vào quá trình của phương thức dùng và các yếu tố được mô tả trên đây). Các khoảng liều thích hợp khác bao gồm từ 1mg đến 10000mg /ngày, từ 100mg đến 10000mg /ngày, từ 500mg đến 10000mg /ngày, và từ 500mg đến 1000mg /ngày. Theo một số phương án cụ thể, lượng là nhỏ hơn 10.000mg /ngày với khoảng từ 750mg đến 9000mg /ngày.

Lượng hữu hiệu có thể nhỏ hơn 1mg/kg/ngày, nhỏ hơn 500mg/kg/ngày, nhỏ hơn 250mg/kg/ngày, nhỏ hơn 100mg/kg/ngày, nhỏ hơn 50mg/kg/ngày, nhỏ hơn 25mg/kg/ngày, hoặc nhỏ hơn 10mg/kg/ngày. Theo cách khác, lượng hữu hiệu có thể nằm trong khoảng từ 1mg/kg/ngày đến 200mg/kg/ngày. Theo một số phương án, lượng có thể bằng 10, 30, 100, hoặc 150mg/kg được bào chế như huyền phù trong dầu vừng. Theo một số phương án, lượng có thể bằng 3, 10, 30 hoặc 100mg/kg được dùng hàng ngày qua ống thông vào dạ dày qua đường miệng. Theo một số phương án, lượng có thể bằng 10, 30, hoặc 100mg/kg được dùng qua đường miệng. Ví dụ, xét đến việc điều trị người bệnh mắc bệnh đái tháo đường, liều đơn vị có thể là lượng mà làm giảm glucoza trong máu ít nhất 40% khi so với người bệnh không được điều trị. Theo phương án khác, liều đơn vị là lượng mà làm giảm glucoza trong máu đến hàm lượng mà bằng $\pm 10\%$ hàm lượng glucoza trong máu của người bệnh không mắc bệnh đái tháo đường.

Trong các ví dụ không hạn chế khác, liều cũng có thể bao gồm khoảng từ 1 microgam/kg/thể trọng, khoảng 5 microgam/kg/thể trọng, khoảng 10 microgam/kg/thể trọng, khoảng 50 microgam/kg/thể trọng, khoảng 100 microgam/kg/thể trọng, khoảng 200 microgam/kg/thể trọng, khoảng 350 microgam/kg/thể trọng, khoảng 500 microgam/kg/thể trọng, khoảng 1 miligam/kg/thể trọng, khoảng 5 miligam/kg/thể trọng, khoảng 10 miligam/kg/thể trọng, khoảng 50 miligam/kg/thể trọng, khoảng 100 miligam/kg/thể trọng, khoảng 200 miligam/kg/thể trọng, khoảng 350 miligam/kg/thể trọng, khoảng 500 miligam/kg/thể trọng, đến 1000mg/kg/thể trọng hoặc liều hơn/lần dùng và khoảng bất kỳ có thể thu được từ đó. Trong các ví dụ không hạn chế về khoảng có thể thu được từ các số được liệt kê trong bản mô tả này, khoảng bằng khoảng từ 5mg/kg/thể trọng đến 100mg/kg/thể trọng, khoảng 5 microgam/kg/thể trọng đến 500 miligam/kg/thể trọng, v.v, có thể được dùng, dựa vào chữ số được mô tả trên đây.

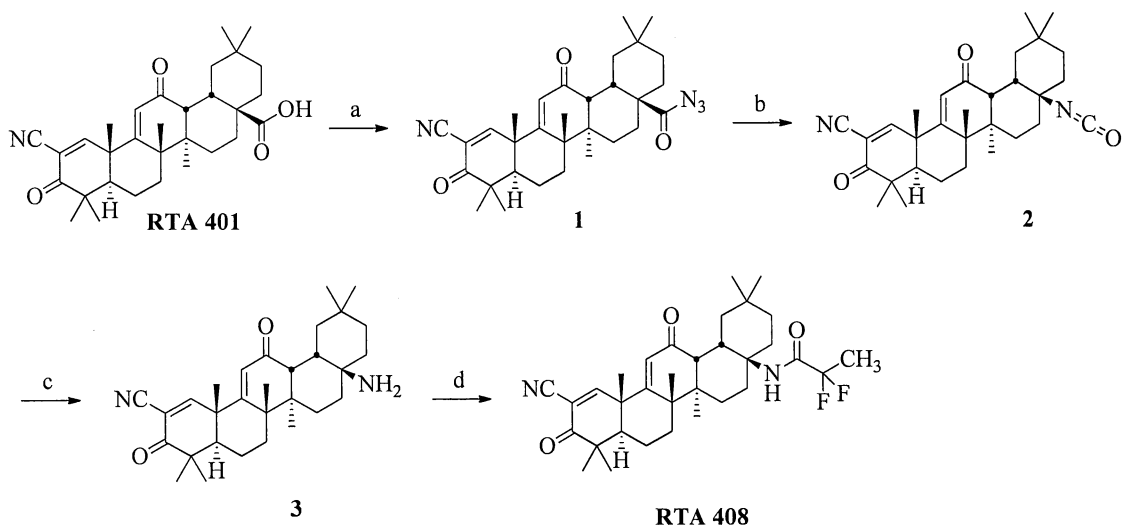
Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất khoảng 0,01% RTA 408. Theo các phương án khác, RTA 408 có thể bao gồm khoảng từ 0,01% đến 75% trọng lượng của đơn vị hoặc khoảng từ 0,01% đến 5%, ví dụ, và khoảng bất kỳ có thể thu được từ đó. Theo một số phương án, RTA 408 có thể được sử dụng trong dược phẩm như huyền phù trong dầu vừng bằng 0,01, 0,1 hoặc 1%.

Các liều đơn hoặc đa liều của chất bao gồm RTA 408 được dự định. Khoảng thời gian mong muốn để phân phối đa liều có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh

vực này bằng việc dùng không nhiều hơn thử nghiệm thông thường. Như ví dụ, người bệnh có thể được dùng hai liều hàng ngày ở khoảng thời gian 12 giờ. Theo một số phương án, chất được dùng một lần một ngày. (Các) chất có thể được dùng theo chế độ thông thường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, chế độ thông thường đề cập đến khoảng thời gian định trước. Chế độ liều có thể bao gồm khoảng thời gian mà giống nhau hoặc khác nhau về chiều dài, miễn là chế độ này được định trước. Ví dụ, chế độ thông thường có thể bao gồm việc dùng hai lần một ngày, hàng ngày, hàng hai ngày, hàng ba ngày, hàng bốn ngày, hàng năm ngày, hàng sáu ngày, hàng tuần, hàng tháng hoặc nhóm ngày hoặc nhóm tuần bất kỳ giữa chúng. Theo cách khác, chế độ thông thường định trước có thể bao gồm việc dùng dựa trên hai lần hàng ngày trong tuần thứ nhất, tiếp theo hàng ngày trong vài tháng, v.v. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất rằng (các) chất có thể được dùng qua đường miệng và việc định thời gian mà là hoặc không phụ thuộc vào việc hấp thụ thức ăn. Do đó, ví dụ, chất có thể được dùng mỗi buổi sáng và/hoặc mỗi buổi tối, mà không cần phải xét đến khi người bệnh đã ăn hoặc sẽ ăn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A. Tổng hợp RTA 408 (63415)



Thuốc thử và điều kiện phản ứng: (a) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ (DPPA), triethylamin, toluen, 0°C trong 5 phút, sau đó nhiệt độ môi trường qua đêm, khoảng 94%; (b) benzen, 80°C trong 2 giờ; (c) HCl, CH_3CN , nhiệt độ môi trường trong 1 giờ; (d) $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$, dicyclohexylcarbodiimide, 4-(dimethylamino)pyridin, CH_2Cl_2 , nhiệt độ môi trường qua đêm, 73% từ RTA 401 (4 bước).

Hợp chất 1: Thêm RTA 401 (20,0g, 40,6mmol), triethylamin (17,0mL, 122,0mmol), và toluen (400mL) vào trong bình phản ứng và làm mát đến 0°C kèm khuấy. Thêm diphenyl phosphoryl azit (DPPA) (13,2mL, 61,0mmol) kèm khuấy ở 0°C trong 5 phút và khuấy tiếp tục hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (kiểm tra HPLC-MS thể hiện không có RTA 401 phía bên trái). Nạp một cách trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, từ 0% đến 5% etyl axetat trong CH₂Cl₂) để thu được hợp chất **1** (19,7g, khoảng 94%, chuyển hoá riêng phần thành hợp chất **2**) là bột màu trắng.

Hợp chất 2: Thêm hợp chất **1** (19,7g, khoảng 38,1mmol) và benzen (250mL) vào trong bình phản ứng và gia nhiệt đến 80°C kèm khuấy trong 2 giờ (kiểm tra HPLC-MS thể hiện không có hợp chất **1** ở phía bên trái). Cô đặc hỗn hợp phản ứng ở áp suất giảm để thu được hợp chất thô **2** là phần còn lại dạng rắn, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Hợp chất 3: Thêm hợp chất thô **2** ($\leq 38,1$ mmol) và CH₃CN (200mL) vào trong bình phản ứng và làm mát đến 0°C kèm khuấy. Thêm HCl (12N, 90mL) vào ở 0°C trong 1 phút và khuấy tiếp tục hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ (kiểm tra HPLC-MS thể hiện không có hợp chất **2** ở phía bên trái). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và 10% NaOH (khoảng 500mL) vào kèm khuấy. Sau đó, thêm NaHCO₃ bão hoà (1L) vào kèm khuấy. Chiết pha trong nước bằng etyl axetat (2×500mL). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng H₂O (200mL), NaCl bão hoà (200mL), làm khô qua Na₂SO₄, và cô đặc để thu được hợp chất thô **3** (16,62g) là bột màu vàng nhạt, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

RTA408: Thêm amin thô **3** (16,62g, 35,9mmol), CH₃CF₂CO₂H (4,7388g, 43,1mmol), và CH₂Cl₂ (360mL) vào trong bình phản ứng kèm khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thêm dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (11,129g, 53,9mmol) và 4-(dimethylamino)pyridin (DMAP) (1,65g, 13,64mmol) vào và khuấy tiếp tục hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (kiểm tra HPLC-MS thể hiện không có hợp chất **3** ở phía bên trái). Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ sản phẩm phụ dạng rắn và nạp một cách trực tiếp phần lọc vào cột silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 0% đến 20% etyl axetat trong hexan) hai lần để thu được hợp chất **RTA408** (16,347g, 73% từ **RTA401** trong 4 bước) là bột màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 8,04 (s, 1H), 6,00

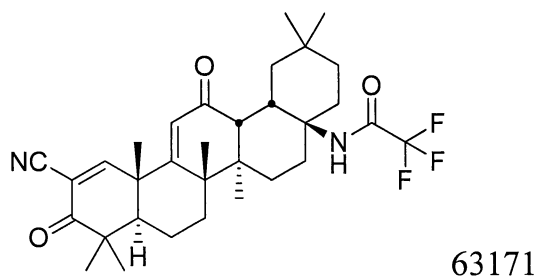
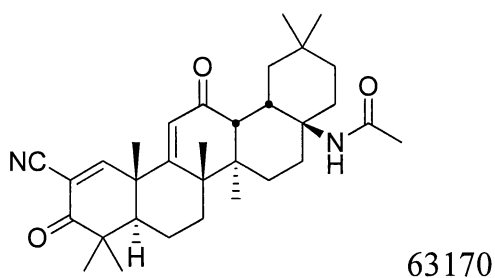
(s, 1H), 5,94 (s, br, 1H), 3,01 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,75-2,82 (m, 1H), 1,92-2,18 (m, 4H), 1,69-1,85 (m, 7H), 1,53-1,64 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,11-1,38 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 555 ($M+1$).

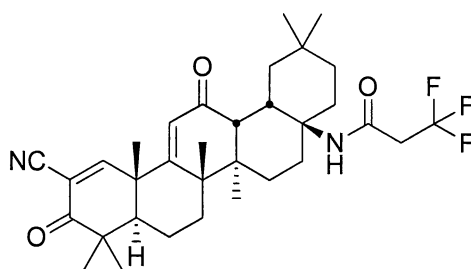
B. Dược động học

Bảng tổng kết của các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* để đánh giá tác dụng dược động học cơ bản của RTA408 được đề xuất dưới đây.

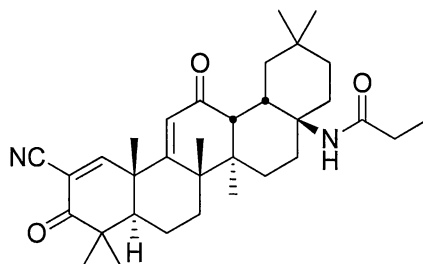
1. Tác dụng của RTA 408 đối với Keap1-Nrf2 và NF- κ B *in Vitro*

Việc ức chế sự sản xuất NO do IFN γ gây ra bởi AIM là phụ thuộc Nrf2 (Dinkova-Kostova, 2005). Đại thực bào chuột RAW264.7 được xử lý sơ bộ bằng dimethyl sulfoxit (tá dược dạng lỏng) hoặc RTA 408 trong 2 giờ, tiếp theo xử lý bằng 20ng/mL IFN γ của chuột trong 24 giờ. Hàm lượng nitrit (NO_2^-) trong môi trường được đo như đại diện đối với nitơ oxit bằng cách sử dụng thử nghiệm thuốc thử Griess. Khả năng sống được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm WST-1. Việc điều trị bằng RTA 408 dẫn đến sự ngăn chặn phụ thuộc liều của việc sản xuất NO do IFN γ gây ra, với trị số IC_{50} trung bình bằng $3,8 \pm 1,2$ nM. Các kết quả từ thử nghiệm đại diện được thể hiện trên Fig.1. Trị số IC_{50} đối với RTA 408 được cho là thấp hơn từ 45% đến 65% so với trị số IC_{50} đối với các hợp chất 63170 (8 ± 3 nM), 63171 ($6,9 \pm 0,6$ nM), 63179 (11 ± 2 nM), và 63189 (7 ± 2 nM). 63170, 63171, 63179, và 63189 là các hợp chất có các công thức:





63179



63189.

2. Tác dụng của RTA 408 đối với gen đích Nrf2

RTA 408 được thử nghiệm trong hai thử nghiệm thông báo khác nhau để đánh giá sự hoạt động của yếu tố đáp ứng chống oxy hoá (ARE). Đoạn thông báo thứ nhất được thử nghiệm được kiểm soát bằng ARE thu được từ gen NQO1 của người. Dòng tế bào gen HuH-7 của người được chuyển nhiễm một cách tạm thời với plasmit thông báo NQO1-ARE luciferaza và tế bào được xử lý bằng RTA 408 trong 18 giờ. Fig.2a thể hiện sự cảm ứng phụ thuộc liều của hoạt tính luciferaza bởi RTA 408 trong dòng tế bào này. Các trị số thể hiện trị số trung bình của ba thử nghiệm độc lập. 20% RTA 408 (12nM) ít hơn so với 63189 (14,9nM) được đòi hỏi để gia tăng sự phiên mã từ NQO1 ARE trong tế bào HuH-7 hai lần. Tương tự, từ 2,1 đến 2,4 lần ít hơn RTA 408 so với 63170 (25,2nM) và 63179 (29,1nM), một cách tương ứng, được đòi hỏi để gia tăng sự phiên mã từ NQO1 ARE trong tế bào HuH-7 hai lần. Tác dụng của RTA 408 đối với sự hoạt hoá thông báo luciferaza cũng được đánh giá trong dòng tế bào thông báo AREc32. Dòng tế bào này thu được từ tế bào MCF-7 ung thư biểu mô vú của người và được chuyển nhiễm một cách ổn định với gen thông báo luciferaza dưới dự kiểm soát phiên mã của tám bản sao trình tự GSTA2 ARE của chuột. Việc điều trị tiếp theo bằng RTA 408 trong 18 giờ, đáp ứng phụ thuộc liều tương tự được quan sát trong dòng tế bào thông báo AREc32 (Fig.2b). Sự cảm ứng khoảng hai lần hoạt tính luciferaza là rõ ràng sau khi điều trị bằng 15,6nM RTA 408 trong cả hai thử nghiệm thông báo.

RTA 408 cũng được thể hiện gia tăng mức phiên mã của các gen đích Nrf2 đã biết trong nguyên bào sợi phổi của người HFL1 và dòng tế bào biểu mô phế quản của

người BEAS-2B. Việc điều trị nguyên bào sợi phổi HFL1 bằng RTA 408 trong 18 giờ dẫn đến sự biểu hiện gia tăng của vài gen đích Nrf2, bao gồm NQO1, HMOX1, GCLM, và TXNRD1, như được đo bằng PCR định lượng (Fig.3a đến Fig.3d). Đối với tất cả các gen được thử nghiệm, việc cảm ứng bằng RTA408 là phụ thuộc liều và rõ rệt ở nồng độ thấp như 15,6nM. Việc điều trị tế bào biểu mô phổi BEAS-2B bằng RTA 408 trong 18 giờ dẫn đến sự gia tăng phụ thuộc liều tương tự của tất cả các gen đích Nrf2 được đánh giá (Fig.4a đến Fig.4d). RTA408 cũng biểu hiện gia tăng gen đích Nrf2 trong tế bào gang mạch của người bình thường (nHMC), dòng tế bào gan mạch BV2 của chuột và dòng tế bào u nguyên bào thần kinh SH-SY5Y của người ở các nồng độ tương tự.

Việc điều trị bằng RTA408 cũng làm tăng hàm lượng NQO1 protein trong tế bào SH-SY5Y theo cách phụ thuộc liều (Fig.5a). HMOX1 protein không được phát hiện trong tế bào SH-SY5Y không được xử lý hoặc được xử lý RTA408. Trong tế bào BV2, việc điều trị bằng RTA408 làm tăng hàm lượng NQO1 và HMOX1 protein ở các nồng độ đến 125nM (Fig.5b). Trị số EC_{50} để cảm ứng sự biểu hiện Nrf2 protein trong tế bào SK-N-SH bằng RTA 408 (56,4nM) là thấp hơn từ 45% đến 65% so với các trị số EC_{50} đối với 63171 (122nM), 63189 (102nM), và 63179 (126nM). Cùng lượng của 63170 (54,6nM) là được đòi hỏi.

EC_{50} được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm western NQO1 trong tế bào trong đó tế bào được ủ bằng hợp chất dưới sự đánh giá trong 3 ngày. Sau khi ủ bằng hợp chất quan tâm, tế bào được cho phản ứng với kháng thể NQO1 của chuột và sau đó ngày tiếp theo, tế bào được cho phản ứng với kháng thể IRDye-800CW kháng IgG của chuột. Các tín hiệu đích được hiển thị hoá và sau đó phân tích.

Phù hợp với sự cảm ứng của gen đích Nrf2 và sản phẩm protein tương ứng, việc điều trị tế bào đại thực bào của chuột RAW264.7 trong 24 giờ làm tăng hoạt tính enzym NQO1 theo cách phụ thuộc liều, với sự hiển nhiên gia tăng ở 7,8nM (Fig.6).

Cùng với nhau, các dữ liệu này từ nhiều dòng tế bào chứng minh rằng việc điều trị bằng RTA408 làm gia tăng hoạt tính phiên mã được kiểm soát bởi các yếu tố đáp ứng chống oxy hoá, gia tăng sự biểu hiện của gen đích Nrf2 và gia tăng hoạt tính của NQO1, sản phẩm gen đích Nrf2.

3. Tác dụng của RTA 408 đối với chỉ thị về khả năng oxy hoá khử của tế bào

Glutathion và NADPH là các yếu tố tới hạn được đòi hỏi để duy trì khả năng oxy hoá khử của tế bào. Vài gen có liên quan đến quá trình tổng hợp của glutathion (ví dụ, GCLC và GLCM) và NADPH [ví dụ, hexoza-6-phosphat dehydrogenaza (H6PD) và enzym malic 1 (ME1)] được chứng minh sẽ được điều hoà bởi Nrf2 (Wu, 2011). Tác dụng của việc điều trị RTA408 đối với tổng hàm lượng glutathion được đánh giá ở dòng tế bào tạo gan AML-12 của chuột. Việc điều trị tế bào AML-12 trong 24 giờ bằng RTA408 làm tăng tổng hàm lượng glutathion của tế bào theo cách phụ thuộc liều (Fig.7). Các dữ liệu được thể hiện là đại diện của hai thử nghiệm độc lập. Sự gia tăng >2 lần về tổng glutathion được quan sát ở các nồng độ RTA 408 thấp như 15,6nM. Trị số EC₅₀ bằng cách sử dụng mô hình chuột RAW264.7 để cảm ứng hàm lượng glutathion bởi RTA 408 (9,9nM) thấp hơn từ 22% đến 57% so với các trị số EC₅₀ đối với 63170 (12,1nM), 63171 (23,2nM), và 63189 (16nM).

Tác dụng của việc điều trị RTA408 đối với hàm lượng NADPH, như được đo bằng sự hấp thụ thuốc nhuộm dễ bị oxy hoá khử, WST-1, được đánh giá trong tế bào HCT-116. Việc điều trị RTA408 trong 24 giờ làm tăng sự hấp thụ WST-1 theo cách phụ thuộc liều (Fig.8), cho biết rằng hàm lượng NADPH được gia tăng.

Tác dụng của RTA408 đối với sự biểu hiện gen có liên quan đến con đường tổng hợp NADPH cũng được đánh giá trong nghiên cứu này. Tế bào HCT-116 được xử lý bằng RTA408 trong 24 giờ và hàm lượng ARN thông tin của H6PD, phosphogluconat dehydrogenaza (PGD), transketolaza (TKT), và ME1 được đo bằng cách sử dụng PCR định lượng. Việc điều trị bằng RTA408 dẫn đến sự gia tăng sự biểu hiện gen liên quan đến quá trình tổng hợp NADPH theo cách phụ thuộc liều (Fig.9a đến Fig.9d).

Tóm lại, việc điều trị bằng RTA408 làm gia tăng tổng hàm lượng glutathion trong tế bào gan AML-12 và làm tăng sự hấp thụ WST-1, chỉ thị của sự sản xuất NADPH, trong tế bào HCT-116. Nhận xét này tương quan với sự gia tăng biểu hiện của một số gen chủ chốt mã hoá enzym tham gia vào quá trình tổng hợp NADPH.

4. Tác dụng của RTA 408 đối với việc tạo tín hiệu NF- κ B do TNF α gây ra

NF- κ B là yếu tố phiên mã mà đóng vai trò trung tâm trong việc điều hoà nhiều đáp ứng miễn dịch và viêm. RTA 402 và các AIM khác đã được thể hiện ức chế việc tạo tín hiệu NF- κ B tiền viêm trong nhiều dòng tế bào (Shishodia, 2006; Ahmad, 2006;

Yore, 2006). Tác dụng của RTA408 đối với việc tạo tín hiệu NF- κ B do TNF α gây ra được đánh giá trong tế bào HeLa/NF- κ B-Luc, dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung của người được chuyển nhiễm một cách ổn định với cấu trúc thông báo luciferaza dưới sự kiểm soát của nhiều yếu tố đáp ứng phiên mã NF- κ B. Tế bào HeLa/NF- κ B-Luc được điều trị sơ bộ trong 1 giờ bằng RTA408, tiếp theo điều trị bằng TNF α (10ng/mL) trong 5 giờ nữa. Sau khi điều trị, sự phát quang được đo và tác dụng của việc điều trị sơ bộ RTA408 đối với hoạt tính luciferaza do TNF α gây ra là được xác định. Các kết quả trung bình và độ lệch chuẩn từ ba thử nghiệm khác nhau được thể hiện trên Fig.10. RTA408 ức chế theo cách phụ thuộc liều sự hoạt hoá NF- κ B do TNF α gây ra với trị số IC₅₀ bằng 517 ± 83 nM. Các kết quả tương tự được quan sát trong dòng tế bào thông báo NF- κ B khác (A549/NF- κ B-Luc) trong đó RTA408 ức chế sự hoạt hoá NF- κ B do TNF α gây ra với trị số IC₅₀ bằng 627nM (khoảng từ 614 đến 649nM). RTA 408 có hiệu quả hơn gấp từ 1,6 đến 1,8 lần khi giảm sự biểu hiện từ gen thông báo đoạn khởi đầu NF- κ B trong tế bào HeLa/NF- κ B-Luc lần lượt so với 63189 (854nM) và 63170 (953nM).

Tác dụng của RTA408 đối với sự phosphoryl hoá do TNF α gây ra của I κ B α , bước then chốt trong sự hoạt hoá con đường NF- κ B, cũng được đánh giá ở tế bào HeLa. Tế bào HeLa được điều trị sơ bộ bằng RTA408 trong 6 giờ, tiếp theo điều trị bằng TNF α (20ng/mL) trong 5 giờ. Tổng hàm lượng và hàm lượng được phosphoryl hoá của I κ B α được đánh giá bằng thấm tách Western. Phù hợp với các kết quả từ thử nghiệm thông báo luciferaza, RTA408 ức chế sự phosphoryl hoá do TNF α gây ra của I κ B α theo cách phụ thuộc liều (Fig.11).

RTA408 cũng đã được chứng minh ức chế các con đường tạo tín hiệu tiền viêm khác, như truyền tín hiệu do IL-6 gây ra và chất hoạt hoá của quá trình phosphoryl hoá phiên mã 3 (STAT3) và chất hoạt hoá thụ thể của sự phát sinh loãng xương do phối tử NF- κ B (RANKL) gây ra. Trong tế bào HeLa, việc điều trị sơ bộ bằng 1 μ M RTA 408 trong 6 giờ ức chế sự phosphoryl hoá của STAT3 do IL-6 gây ra. Sự phát sinh loãng xương là quy trình biệt hoá nhiều bước mà là kết quả của việc gắn kết của RANKL vào thụ thể của nó, RANK, có nguồn gốc ở tế bào tạo máu. Việc này dẫn đến sự hoạt hoá của NF- κ B và MAPK, mà lần lượt làm tăng sự phiên mã của gen đích đặc hiệu tế bào huỷ xương, bao gồm phosphatase của axit kháng tartrat (TRAP). Tác dụng của RTA408 đối với sự phát sinh loãng xương do RANKL gây ra được đánh giá trong dòng tế bào

đại thực bào của chuột RAW264.7. Tế bào RAW264.7 được điều trị sơ bộ trong 2 giờ bằng RTA408 và sau đó điều trị bằng 50ng/mL RANKL tái tổ hợp của chuột. RTA408 ức chế theo cách phụ thuộc liều hoạt tính TRAP do RANKL gây ra và sự hình thành của tế bào huỷ xương, với IC_{50} bằng khoảng từ 5 đến 10nM.

5. Tác dụng của RTA 408 đối với sự biểu hiện của gen mã hoá enzym transaminaza

Việc đánh giá transaminaza được quan sát trong các nghiên cứu độc tố 28 ngày bằng RTA 408 ở chuột và, với mức độ thấp hơn nhiều, ở khỉ. Các phát hiện tương tự đã được quan sát sau khi dùng qua đường miệng AIM liên quan (bardoxolon metyl) ở người (Pergola, 2011). Một giả thuyết đối với tác dụng này là AIM giả tăng một cách trực tiếp hoặc gián tiếp sự biểu hiện gen transaminaza với sự không có mặt của độc tố tế bào. Để đánh giá nếu việc điều trị bằng RTA408 tác động đến hàm lượng ARN thông tin transaminaza, tế bào gan AML-12 của chuột được xử lý bằng RTA408 trong 18 giờ và hàm lượng ARN thông tin của gen mã hoá transaminaza được đo bằng cách sử dụng PCR định lượng. Việc xử lý bằng RTA 408 làm tăng hàm lượng ARN thông tin của alanin transaminaza 1 (Alt1 hoặc Gpt1) và aspartat transaminaza 1 (Ast1 hoặc Got1) (Fig. 12a,c). RTA408 không có tác dụng đối với hàm lượng ARN thông tin alanin transaminaza 2 (Alt2 hoặc Gpt2) và làm giảm hàm lượng ARN thông tin của aspartat transaminaza 2 (Ast2 hoặc Got2) (Fig. 12b,d). Các kết quả này chứng minh rằng RTA408, ở các nồng độ thử nghiệm (250nM hoặc 500nM), tác động đến sự biểu hiện gen transaminaza *in vitro* theo cách phù hợp với tác dụng của các hợp chất khác trong nhóm AIM. Tuy nhiên, sẽ không rõ ràng về cách thu được từ hệ *in vitro* này ở các nồng độ RTA 408 được thử nghiệm liên quan đến tác dụng tiềm ẩn đối với transaminaza ở mức liều lượng liên quan về mặt lâm sàng ở người.

6. Tác dụng của RTA 408 đối với hàm lượng hợp chất trung gian đường phân

Các nghiên cứu ở chuột mắc bệnh đái tháo đường đã chứng minh rằng bardoxolon metyl làm tăng sự hấp thu glucoza được kích thích insulin đặc hiệu mô (Saha, 2010). Ở người, tỷ lệ phần trăm người bệnh cao hơn nhận bardoxolon metyl được thông báo trải qua chứng chuột rút mô so với những người bệnh nhận giả thuốc (Pergola, 2011). Sự có thất cơ cũng đã được báo cáo ở những người bệnh mắc bệnh đái tháo đường sau khi dùng insulin, cho biết sự kết hợp có thể xảy ra với sự chuyển hoá glucoza cơ. Tác dụng của RTA408 đối với sự chuyển hoá đường phân được đánh giá

thông qua việc đánh giá hàm lượng lactat và pyruvat ở tế bào cơ C2C12 của loài gặm nhấm được nuôi cấy. Tương tự với việc điều trị bằng insulin, việc điều trị các vi ống C2C12 được biệt hoá bằng 1 μ M hoặc 2 μ M RTA408 trong 3 giờ làm tăng một cách đáng kể hàm lượng lactat nội bào và ngoại bào theo cách phụ thuộc liều.

Việc điều trị các vi ống được biệt hoá C2C12 bằng 250nM hoặc 500nM RTA408 trong 18 giờ cũng đáng kể ($P < 0,0001$, được đánh dấu bằng dấu hoa thị) làm tăng hàm lượng pyruvat nội bào theo cách phụ thuộc liều (Fig.13). Cùng với nhau, các kết quả này chứng minh rằng RTA408, ở các nồng độ được thử nghiệm, có thể tác động đến các hợp chất trung gian đường phân cơ *in vitro*; tuy nhiên, sẽ không rõ ràng cách thu được từ hệ *in vitro* này ở các nồng độ RTA 408 được thử nghiệm liên quan đến tác dụng tiềm ẩn đối với sự chuyển hoá glucoza ở các mức liều lượng liên quan về mặt lâm sàng ở người.

7. Đánh giá dòng ra RTA 408 in vitro bằng MRP-1

Tỷ lệ dòng ra MRP-1 đối với RTA 408 (1.3) được xác định bằng thử nghiệm sẽ nhỏ hơn khoảng mười lần 63170 (10) và 63171 (11.2) và thấp hơn gấp 40 lần 63189 (57.1). Trị số được xác định đối với RTA 408 cho biết rằng nó không phải là chất nền của MRP-1, trong khi các hợp chất khác là chất nền của MRP-1.

C. Tác dụng bảo vệ RTA 408 ở mô hình động vật mắc bệnh phổi

RTA 408 được thử nghiệm trong vài mô hình động vật mắc bệnh phổi để đánh giá hiệu quả tiềm ẩn ở phổi. Đối với tất cả các nghiên cứu, RTA408 được dùng hàng ngày qua đường miệng trong dầu vừng ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 150mg/kg. Trong hầu hết các trường hợp, RTA408 được dùng bắt đầu vài ngày trước khi cảm ứng đáp ứng thương tổn phổi.

1. Bệnh viêm phổi do LPS gây ra ở chuột

RTA408 được thử nghiệm trong hai nghiên cứu của bệnh viêm phổi do LPS gây ra ở chuột. Trong nghiên cứu thứ nhất, được dự định sẽ là nghiên cứu phát hiện khoảng liều sơ bộ, RTA408 (30, 100, hoặc 150mg/kg) được dùng một lần hàng ngày trong 3 ngày, tiếp theo dùng LPS 1 giờ sau liều cuối cùng. Gom dịch rửa phế quản phế nang (BALF) 20 giờ sau khi dùng LPS (21 giờ sau liều cuối cùng RTA408) và đánh giá đối với hàm lượng chỉ thị tiền viêm (nghĩa là, IL-6, IL-12p40, TNF- α , và RANTES). Xử lý RTA408 dẫn đến việc giảm đáng kể về IL-12p40 ở tất cả các liều và về TNF α ở các liều

100 và 150mg/kg (Fig.14). Trong nghiên cứu thứ hai, RTA 408 (10, 30, hoặc 100mg/kg) được dùng hàng ngày trong 6 ngày, tiếp theo dùng LPS 1 giờ sau liều cuối cùng. Trong nghiên cứu này, việc giảm đáng kể về thể trọng được quan sát ở mức liều lượng 100mg/kg bắt đầu vào ngày 3. Việc giảm đáng kể về TNF α được quan sát ở 10mg/kg liều và giảm đáng kể về IL-12p40, TNF α , và RANTES được quan sát ở 30mg/kg liều (Fig.15a). Việc đánh giá hơn nữa về phổi từ chuột trong nghiên cứu này cho biết sự khớp có nghĩa của các gen đích Nrf2 liên quan, bao gồm việc cảm ứng đáng kể hoạt tính enzym NQO1 và gia tăng về tổng GSH ở 10 và 30mg/kg (Fig.15b).

8. Chứng xơ hoá phổi do bleomycin gây ra

Tác dụng của RTA408 cũng được đánh giá trong các mô hình chứng xơ hoá phổi do bleomycin gây ra ở chuột cống và chuột nhắt. Trong nghiên cứu sơ bộ thứ nhất, RTA408 (10, 30, hoặc 100mg/kg) được dùng hàng ngày cho chuột qua ống thông qua đường miệng trong 39 ngày, với các thử thách bleomycin (trong mũi) vào ngày 10. Vào ngày dùng liều sau cùng, mô phổi được gom và mô học được thực hiện để đánh giá mức độ viêm và xơ hoá kẽ. Trong mô hình này, không có tác dụng đáng kể về mặt thống kê được quan sát ở các liều RTA408 được thử nghiệm (Fig.16a và Fig.16b). Việc đánh giá bổ sung được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình chuột của chứng xơ hoá phổi mà đã được đặc trưng theo cách rộng rãi ở Lovelace Respiratory Research Institute. Trong nghiên cứu này, chuột được cho thử thách với bleomycin hoặc nước muối bằng việc dùng trong khí quản vào ngày 0. Sau khi thử thách, các động vật nhận RTA 408 (3, 10, hoặc 30mg/kg) hàng ngày qua ống thông qua đường miệng trong 28 ngày. Việc dùng liều 30mg/kg được ngừng vào ngày 14 do sự sụt giảm quá mức và tiêu chảy ở động vật. Đối với các động vật còn lại, dịch rửa phế quản phép nang được gom vào ngày 28 để đánh giá thêm lọc tiền viêm và mô phổi được phân tích đối với hàm lượng hydroxyprolin và mô bệnh học. Thử thách với bleomycin sulfat do sự giải phóng duy trì bạch cầu trung tính và gia tăng collagen có thể hoà tan trong BALF, cũng như gia tăng hydroxyprolin trong phổi. Việc xử lý bằng 3 và 10mg/kg RTA408 ngăn chặn một cách đáng kể việc thâm nhiễm tế bào nhiều dạng nhân (PMN) vào trong phổi và cũng tạo ra việc giảm có ý nghĩa (khoảng từ 10% đến 20%) về sự lắng đọng hydroxyprolin (Fig.17a và Fig.17b).

Quan trọng là, việc đánh giá mô bệnh học cho biết việc giảm đáng kể về sự lắng đọng collagen, như được đánh giá bằng nhuộm trichrom, ở chuột được điều trị bằng RTA408. Trong khi các động vật đối chứng bleomycin chủ yếu thể hiện việc nhuộm vừa phải, động vật được điều trị bằng 10mg/kg RTA408 phần lớn nhuộm từ tối thiểu đến nhẹ (Bảng 2).

Bảng 2: Tác dụng của RTA 408 đối với sự lắng đọng collagen ở phổi chuột như được đánh giá bằng cường độ nhuộm trichrom

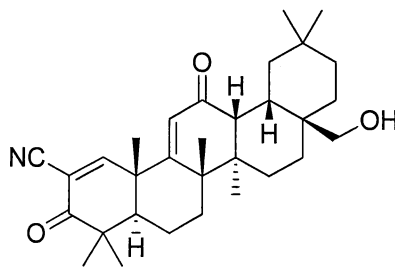
Cường độ nhuộm ^a	Đối chứng bleomycin	RTA 408 (3mg/kg)	RTA 408 (10mg/kg)
Tối thiểu	0	0	3
Nhẹ	1	0	4
Vừa phải	7	7	1

^a Các trị số thể hiện cường độ nhuộm ở động vật với việc nhuộm trichrom kể trong các vùng thay đổi phổi do bleomycin gây ra.

Việc đánh giá hơn nữa về phổi từ chuột trong nghiên cứu này cũng cho biết việc khớp có ý nghĩa của các gen đích Nrf2 thích hợp (Fig.18). RTA408 làm tăng một cách đáng kể và theo cách phụ thuộc liều hoạt tính enzym NQO1, Txnrd, Gsr, và Gst enzym ở phổi chuột bị phơi nhiễm với bleomycin, cho biết sự hoạt hoá Nrf2 bởi RTA 408 trong bệnh này thiết lập.

9. COPD do khói thuốc lá gây ra ở chuột

RTA408 cũng được thử nghiệm trong mô hình chuột về COPD do khói thuốc lá gây ra. Chuột nhận RTA408 (3, 10, hoặc 30mg/kg) hàng ngày qua ống thông qua đường miệng trong hai tuần và được phơi nhiễm với khói thuốc lá năm ngày/tuần trong khoảng thời gian dùng liều RTA408. Khi kết thúc nghiên cứu, mô phổi và BALF được gom để phân tích sự thâm nhiễm viêm và xytokin. Trong thử nghiệm này, việc dùng đa liều của RTA408 ở các liều thấp như 3mg/kg RTA408 dẫn đến sự ngăn chặn đáng kể về xytokin tiền viêm, bao gồm KC (thể tương đồng chức năng của chuột của IL-8 của người) và TNF α . Bảng tổng kết về các kết quả dựa vào nghiên cứu này được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.19a đến Fig.19e. Thể tương tự AIM (63355) được thử nghiệm trong cùng nghiên cứu để so sánh. 63355 là hợp chất có công thức:



Việc đánh giá tiếp theo phổi từ chuột trong nghiên cứu này cũng cho biết sự khớp có nghĩa của các gen đích Nrf2 thích hợp (Fig.20). Hoạt tính enzym NQO1 trong phổi bị giảm một cách đáng kể bởi sự phơi nhiễm với khói thuốc lá; việc dùng RTA408 đã giúp khắc phục sự giảm này. Hoạt tính enzym Txnrd cũng được cảm ứng bởi liều 30mg/kg của RTA 408. Nói chung, hoạt tính enzym Gsr không bị thay đổi và hoạt tính enzym Gst được giảm bằng việc điều trị – cả hai trong số chúng cũng có kết quả về đáp ứng tạm thời đối với các enzym.

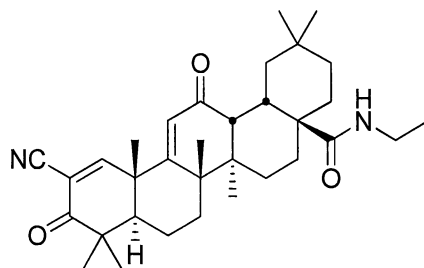
10. Bệnh hen do ovalbumin gây ra ở chuột

Hoạt tính tiềm ẩn của RTA 408 cũng được đánh giá trong nghiên cứu hoa tiêu trong mô hình chuột mắc bệnh hen do ovalbumin gây ra. Chuột được làm nhạy bằng việc tiêm IP ovalbumin và nhôm hydroxit vào ngày 0 và ngày 14 và thử thách trong mũi bằng ovalbumin trong nước muối vào các ngày 14, 25, 26, và 27. Chuột nhận RTA 408 (3, 10, hoặc 30mg/kg) hàng ngày qua ống thông qua đường miệng vào các ngày từ 1 đến 13 và từ 15 đến 27. Sau khi làm nhạy và thử thách bằng ovalbumin, chuột được điều trị bằng tá dược dạng lỏng có sự gia tăng đáng kể về tổng số bạch cầu so với chuột được điều trị đối chứng dương tính (dexamethason). Sự gia tăng về số lượng tế bào T và tế bào B cũng được quan sát ở chuột được điều trị tá dược dạng lỏng. Việc điều trị bằng RTA 408 ở 30mg/kg làm giảm một cách đáng kể về số lượng và tỷ lệ phần trăm của tế bào B nằm trong đường hô hấp. RTA 408 (3 và 30mg/kg) cũng làm giảm một cách đáng kể số lượng đại thực bào, nhưng không giảm tỷ lệ phần trăm trung bình của đại thực bào, được phát hiện trong đường hô hấp. Các nhận xét này cho biết hiệu quả tiềm ẩn trong mô hình này.

11. Tác dụng của RTA 408 đối với sự nhiễm trùng do LPS gây ra ở chuột

Gây nhiễm trùng vào ngày 0 bằng cách tiêm LPS IP của (21mg/kg), và sự sống được tiếp theo cho đến ngày 4. RTA 408 (10, 30, hoặc 100mg/kg) được dùng hàng ngày qua ống thông qua đường miệng từ ngày -2 đến ngày 2. Trong nhóm đối chứng tá dược

dạng lỏng, 60% trong số các động vật được sống cho đến ngày 4 (tỷ lệ sống cao hơn khoảng 40% được mong đợi trong mô hình này). Trong các nhóm điều trị RTA 408, 80% trong số các động vật trong nhóm liều 10mg/kg và 90% trong số các động vật trong nhóm liều 30mg/kg được sống cho đến ngày 4 (Fig.21c và Fig.21d). Đối với nhóm liều 100mg/kg, 90% trong số các động vật được sống cho đến ngày 4, chỉ với sự chết đơn lẻ xảy ra vào ngày 4. Mặc dù các tác dụng do RTA 408 gây ra là chỉ thị của hiệu quả rõ rệt trong mô hình này, tỷ lệ sống ở mức tương đối cao trong nhóm đối chứng tá được dạng lỏng loại trừ sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê giữa các nhóm đối chứng và được điều trị RTA 408. Các kết quả thu được bằng cách sử dụng hợp chất RTA 405 cũng được thể hiện (Fig.21a và Fig.21b). RTA 405 là hợp chất có công thức:



12. Tác dụng của RTA 408 kháng viêm niêm mạc do phóng xạ gây ra

Sự phơi nhiễm với phóng xạ cấp tính được dẫn vào túi đựng thức ăn ở má của chuột đồng tạo ra các hiệu quả tương tự với hiệu quả được quan sát trong viêm loét niêm mạc miệng ở người. Các tác dụng này bao gồm viêm niêm mạc từ vừa phải đến trầm trọng được khác biệt bởi ban đỏ trầm trọng và sự giãn mạch, sự ăn mòn bề mặt và sự hình loét. Nghiên cứu đơn lẻ được thực hiện để đánh giá tác dụng của RTA 408 trong mô hình này. Vào ngày 0, mỗi chuột đồng được dùng liều phóng xạ cấp tính 40 Gy được định hướng vào túi đựng thức ăn khoang má bên trái. RTA 408 (10, 30, hoặc 100mg/kg) được dùng qua đường miệng hai lần hàng ngày từ ngày -5 đến ngày -1, và từ ngày 1 đến 15. Bắt đầu vào ngày 6 và tiếp tục cho đến ngày 28 đối với các ngày khác nhau, viêm niêm mạc miệng được đánh giá bằng cách sử dụng thang 6 điểm tiêu chuẩn. Cả hai liều 30 và 100mg/kg RTA 408 làm giảm đáng kể khoảng thời gian viêm loét niêm mạc (Fig.22). Hơn nữa, việc giảm phụ thuộc liều về tỷ lệ phần trăm của động vật với các điểm số viêm niêm mạc ≥ 3 cũng được quan sát. Tuy nhiên, việc dùng RTA 408 ở 30 hoặc 100mg/kg làm giảm theo cách phụ thuộc liều đáng kể về trọng lượng đạt

được ở chuột đồng bị chiếu xạ. Do việc giảm trọng lượng vượt quá 20%, hai trong số tám chuột đồng trong nhóm liều 100mg/kg được gây mê vào ngày 2.

13. Tác dụng của RTA 408 đối với sự cảm ứng chỉ thị sinh học Nrf2 *in vivo*

Như được mô tả trên đây, đích phân tử then chốt của RTA408 là Nrf2, chất điều hoà phiên mã trung tâm về bảo vệ tế bào chống oxy hoá. Sự hoạt hoá của Nrf2 gây ra sự điều hoà ngược bộ dụng cụ của gen bảo vệ tế bào, bao gồm NQO1, các enzym có liên quan đến quá trình tổng hợp GSH [nghĩa là, xúc tác glutamat-xystein ligaza và dưới đơn vị cải biến (Gclc và Gclm)], enzym có liên quan đến quá trình khử chất độc (nghĩa là, glutathion *S*-transferaza [Gsts]), và chất vận chuyển dòng ra [nghĩa là, protein kết hợp kháng đa dược chất (Mrps)]. Việc cảm ứng các gen này dẫn đến sự nỗ lực của tế bào hợp nhất bảo vệ kháng lại sự chấn thương oxy hoá, được rõ rệt bởi khả năng chống oxy hoá gia tăng, cảm ứng sự tổng hợp glutathion và sự tiếp hợp và xuất khẩu các phân tử có hại một cách tiềm ẩn từ tế bào. Ngoài các điểm cuối có hiệu quả và sự biểu hiện gen đích Nrf2 được đánh giá trong các mô hình động vật khác nhau được mô tả trên đây, khả năng của RTA 408 gây ra sự biểu hiện của gen đích Nrf2 cũng được đánh giá bằng cách sử dụng các mô được gom từ chuột đồng, chuột cống và khỉ được điều trị RTA 408 khoẻ mạnh.

Như một phần của các nghiên cứu độc tố ngày 14 không GLP của RTA 408 ở chuột đồng, chuột cống và khỉ, mô được gom đối với mục đích đo mức hoạt tính ARN thông tin và hoạt tính enzym của các gen đích Nrf2 được chọn. Đối với chuột đồng và chuột cống, các mẫu gan được gom 4 giờ sau liều cuối cùng vào ngày 14. Đối với khỉ, máu (để tách PBMC), gan, phổi và mô não được gom 24 giờ sau liều cuối cùng vào ngày 14. Hoạt tính enzym đối với NQO1, Gst, và glutathion reductaza (Gsr) được đo trong thể đồng nhất mô. Hàm lượng ARN thông tin được đo bằng cách sử dụng kỹ thuật Quantigene Plex 2.0, mà bao gồm thử nghiệm dựa trên việc lai bằng cách sử dụng hạt từ tính xMAP® Luminex® để định lượng trực tiếp các gen đích ARN thông tin. Ngoài ra, nồng độ RTA408 được đo trong huyết tương và mô bằng các phương pháp LC/MS/MS.

RTA408 thường làm tăng sự biểu hiện của các gen đích Nrf2 khác nhau theo cách phụ thuộc liều ở các liều 10, 30, và 100mg/kg (Fig.23, Fig.24a, Fig. 25a và Fig.25b). Sự điều hoà ngược phiên mã của gen đích Nrf2 bằng RTA408 cũng dẫn đến

sự gia tăng chức năng về sự đáp ứng chống oxy hoá, như được biểu thị bằng việc tăng phụ thuộc liều về hoạt tính enzym NQO1, Gst, và Gsr ở gan của loài gặm nhấm, cũng như gan và phổi khỉ (Fig.26a và Fig.26b, Fig.27a và Fig.27b, Fig.28a và Fig.28b). Hơn nữa, ở sự phơi nhiễm RTA408 của gan loài gặm nhấm tương quan với mức hoạt tính enzym của NQO1, gen đích nguyên mẫu đối với Nrf2 (Fig.29b, Fig.30b). Ở khỉ, mức biểu hiện của ARN thông tin ở PBMC của NQO1 và sulfiredoxin 1 (SRXN1) tương quan với sự phơi nhiễm của huyết tương với RTA408 (Fig.34a và Fig.34b). Tóm lại, RTA 408 làm tăng hàm lượng ARN thông tin và hoạt tính của các đích Nrf2 và sự gia tăng này thường tương quan với sự phơi nhiễm mô và huyết tương, cho biết các đích Nrf2 có thể có tác dụng làm chỉ thị sinh học có thể thực hiện được đối với sự hoạt hoá Nrf2 (Fig.31a và Fig.31b) và có thể là hữu ích để đánh giá hoạt tính dược lý của RTA408 ở đối tượng là con người khoẻ mạnh.

D. Dược lý an toàn

Chương trình dược lý an toàn theo GLP được hoàn thiện bằng cách sử dụng RTA408. Chương trình này bao gồm các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* (khỉ) đối với hệ tim mạch, cũng như các nghiên cứu đối với hệ hô hấp và hệ thần kinh trung ương ở chuột.

2. Đánh giá tác dụng của RTA 408 đối với các kênh hERG tạo dòng được biểu hiện ở tế bào HEK293

Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá tác dụng của RTA 408 đối với việc hoạt hoá một cách nhanh chóng phía trong chính lưu dòng kali (I_{Kr}) được thực hiện bởi các kênh hERG (gen liên quan đến một đi đi) được biểu hiện một cách ổn định ở dòng tế bào thận phôi người (HEK293). Tác dụng của RTA408 đối với dòng kali liên quan đến hERG được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp điện sinh lý miêng đắp kẹp tế bào nguyên vẹn. RTA 408 được xác định có trị số IC_{50} bằng $12,4\mu M$ trong thử nghiệm hERG QPatch_Kv11.1. Trị số này cao hơn từ 2,5 đến 3 lần so với trị số lần lượt đối với 63170 ($4,9\mu M$) và 63189 ($3,8\mu M$). Trị số RTA 408 IC_{50} là tương tự với trị số 63171 ($15,7\mu M$).

3. Đánh giá bệnh tim mạch của RTA 408 ở khỉ Cynomolgus

Một nghiên cứu đơn lẻ được thực hiện để đánh giá tác dụng tim mạch tiềm ẩn của RTA408 khỉ cynomolgus tỉnh táo di chuyển một cách tự do. Cùng bốn khỉ

cynomolgus giống đực và bốn khỉ giống cái được dùng tá dược dạng lỏng (dầu vừng) và RTA 408 ở nồng độ liều 10, 30, và 100mg/kg theo kiểu dáng vuông Latin, với một động vật/giới tính/điều trị được dùng mỗi tuần tiếp theo khoảng thời gian rửa sạch 14 ngày giữa các lần dùng, cho đến khi mỗi động vật nhận tất cả các điều trị. Tá dược dạng lỏng và RTA408 được dùng cho tất cả các động vật qua ống thông qua đường miệng ở thể tích liều 5mL/kg.

Các động vật được trang bị với bộ truyền đo từ xa để đo nhiệt độ cơ thể, áp suất máu, nhịp tim và đánh giá điện tâm đồ (ECG). Nhiệt độ cơ thể, tâm thu, tâm trương và áp suất máu động mạch trung bình, nhịp tim và các tham số ECG (khoảng thời gian QRS và RR, PR, và QT) được kiểm tra một cách liên tục từ ít nhất 2 giờ trước dùng liều cho đến ít nhất 24 giờ sau dùng liều. Các vết ECG được in ở các thời điểm xác định từ các dữ liệu kiểm tra tim mạch và được đánh giá về mặt định lượng bằng bác sỹ chuyên khoa tim thú y được chứng nhận rộng rãi. Trước lần dùng thứ nhất đối với nghiên cứu, các động vật không điều trị được kiểm tra một cách liên tục đối với các điểm cuối tim mạch trong ít nhất 24 giờ và các dữ liệu này được sử dụng để tính toán khoảng thời gian QT chính xác trong quá trình nghiên cứu.

Các quan sát đối với tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong, thương tổn và mức sẵn có của thức ăn và nước uống được thực hiện ít nhất hai lần hàng ngày đối với tất cả các động vật. Các quan sát lâm sàng được thực hiện trước dùng liều, khoảng 4 giờ sau dùng liều và sự hoàn thiện tiếp theo khoảng thời gian điểm tra tim mạch. Thở trọng được đo và ghi chép đối với ngày trước mỗi lần dùng điều trị.

RTA 408 ở các nồng độ liều 10, 30, và 100mg/kg không gây ra sự tử vong, dấu hiệu lâm sàng bất lợi hoặc dẫn đến các thay đổi có ý nghĩa về thể trọng (Fig.32), nhiệt độ cơ thể, áp suất máu hoặc các tham số ECG chất lượng hoặc số lượng (khoảng thời gian PR, RR, QRS, QT). Trong nhóm liều 100mg/kg, nhỏ (trung bình 1,6%) nhưng gia tăng đáng kể về mặt thống kê trong khoảng thời gian QT chính xác được quan sát; tuy nhiên, động vật riêng rẽ không thể hiện sự gia tăng thích hợp về QT mà sẽ cho biết tác dụng liên quan của vật dụng thử nghiệm. Do đó, do độ lớn nhỏ về sự thay đổi và thiếu đáp ứng thích hợp ở các động vật riêng rẽ, sự gia tăng không đáng kể này về QT không được xét đến là liên quan đến việc điều trị RTA408. Do đó, việc dùng qua đường miệng

của RTA 408 không tạo ra tác dụng đối với chức năng tim mạch ở khỉ cynomolgus ở các liều đến và bao gồm 100mg/kg.

4. Đánh giá hành vi thần kinh của RTA 408 ở chuột

Độc tố hành vi thần kinh cấp tính tiềm ẩn của RTA 408 được đánh giá ở chuột. Ba nhóm điều trị gồm 10 chuột đực và 10 chuột cái CD[®][CrI:CD[®] (SD)] nhận RTA 408 ở các nồng độ liều 3, 10, hoặc 30mg/kg. Một nhóm bổ sung gồm 10 động vật/ giới tính có tác dụng làm đối chứng và nhận tá dược dạng lỏng (dầu vừng). Tá dược dạng lỏng hoặc RTA 408 được dùng cho tất cả các nhóm qua ống thông qua đường miệng một lần vào ngày 1 ở thể tích liều 10mL/kg.

Các quan sát đối với tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong, thương tổn và sự sẵn có của thức ăn và nước uống được thực hiện hai lần một ngày đối với tất cả các động vật. Các quan sát đối với các dấu hiệu lâm sàng được thực hiện trước khi dùng liều vào ngày 1 và tiếp theo mỗi đánh giá bộ dụng cụ quan sát chức năng (FOB). Các đánh giá FOB được thực hiện trước dùng liều (ngày -1) và ở khoảng 4 và 24 giờ sau dùng liều. Thể trọng được xác định và được ghi chép trước dùng liều vào ngày 1.

RTA 408 ở các liều 3, 10, và 30mg/kg không gây ra sự tử vong, quan sát tác dụng lâm sàng bất lợi hoặc các tác dụng đối với bất kỳ trong số các phép đo hành vi thần kinh được thử nghiệm. Việc giảm không đáng kể về thể trọng đạt được được quan sát ở khoảng 24 giờ sau dùng liều trong nhóm 30mg/kg mà có thể có liên quan theo cách tiềm ẩn đến vật dụng thử nghiệm. Đối với các điểm cuối hành vi thần kinh cơ sở được đánh giá trong nghiên cứu này, RTA 408 không tạo ra các tác dụng bất lợi bất kỳ ở chuột ở các liều lên đến và bao gồm 30mg/kg.

5. Đánh giá tác dụng của RTA 408 đối với phổi ở chuột

Tác dụng tiềm ẩn của RTA 408 đối với chức năng phổi được đánh giá ở chuột. Ba nhóm điều trị gồm tám chuột cái và tám chuột đực CD[®][CrI:CD[®] (SD)] nhận RTA 408 ở nồng độ liều 3, 10, hoặc 30mg/kg. Một nhóm bổ sung gồm tám động vật/giới tính có tác dụng làm đối chứng và nhận tá dược dạng lỏng (dầu vừng). Tá dược dạng lỏng hoặc RTA 408 được dùng cho tất cả các nhóm qua ống thông qua đường miệng một lần vào ngày 1 ở thể tích liều 10mL/kg.

Các quan sát đối với tỷ lệ mắc bệnh, sự tử vong, thương tổn và tính sẵn có của thức ăn và nước uống được thực hiện hai lần hàng ngày đối với tất cả các động vật. Các quan sát lâm sàng được thực hiện trước khi dùng liều, khoảng 4 giờ sau dùng liều và sự hoàn thiện tiếp theo khoảng thời gian kiểm tra phổi 8 giờ. Thở trọng được đo và chỉ ghép đối với ngày dùng RTA 408. Chức năng phổi (nhịp hô hấp, thể tích hít vào thở ra và thể tích theo phút) được kiểm tra trong ít nhất 1 giờ trước khi dùng liều để thiết lập đường cơ sở và trong ít nhất 8 giờ sau dùng liều.

RTA 408 ở các liều 3, 10, và 30mg/kg không tạo ra sự tử vong, quan sát lâm sàng bất lợi hoặc các tác dụng đối với bất kỳ trong số các tham số phổi được đánh giá. Do đó, đối với các điểm cuối phổi cơ sở được đánh giá trong nghiên cứu này, RTA 408 không gây ra các tác dụng bất lợi ở chuột ở các liều lên đến và bao gồm 30mg/kg.

E. Tổng quan không lâm sàng

1. Dược động học

RTA 408 đã được điều trị *in vitro* và *in vivo* để đánh giá các đặc tính PK và chuyển hoá của nó. Các nghiên cứu *In vitro* đã được thực hiện để xác định protein huyết tương RTA 408 gắn kết và máu/huyết tương liên quan đến, sự ức chế và cảm biến sắc tố tế bào P450 (CYP450) và nhận dạng các chất chuyển hoá được tạo thành bởi các microsom gan của chuột đồng, chuột cống, khỉ và con người. Các dữ liệu liên quan đến sự hấp thụ *in vivo* và sự phân bố tiếp theo dùng lặp lại của RTA 408 đã thu được chủ yếu qua việc kiểm tra nồng độ dược chất trong huyết tương và chọn mô từ các nghiên cứu độc tố. Các phương pháp phân tích sinh học được tạo thành chủ yếu từ sắc ký lỏng nhay và lựa chọn-phép đo phổ khối (LC/MS/MS) được sử dụng để đo nồng độ của RTA 408 trong huyết tương, máu và mô với độ chính xác và đúng đắn thích hợp.

a. Sự hấp thụ

Sự hấp thụ và hành vi dược động học hệ thống của RTA408 được nghiên cứu ở chuột đồng, chuột cống và khỉ sau khi dùng qua đường miệng liều đơn và lặp lại (hàng ngày). Sau khi dùng qua đường miệng được phẩm dạng huyền phù ở các liều từ 10 đến 100mg/kg, nồng độ tối đa được quan sát trong từ 1 đến 2 giờ ở chuột và trong khoảng từ 1 đến 24 giờ ở chuột và khỉ. Sự phơi nhiễm hệ thống với RTA 408 được dự định là cao nhất ở chuột, với hàm lượng thấp hơn được quan sát ở chuột và khỉ. Việc đánh giá chu kỳ nửa phân rã đầu cuối rõ ràng của RTA 408 được quan sát sau khi dùng qua

đường miệng thường trong khoảng từ 6 đến 26 giờ, mặc dù giai đoạn hấp thụ kéo dài rõ rệt trong một số ví dụ ngoại trừ việc tính toán của phép đánh giá chu kỳ nửa phân rã cuối cùng.

Sự phơi nhiễm hệ thống với RTA 408 thường tương tự ở giống đực và giống cái. Sự phơi nhiễm với RTA 408 sau khi dùng qua đường miệng lặp lại hàng ngày có xu hướng là cao hơn không đáng kể (≤ 2 lần) so với sự phơi nhiễm được quan sát sau khi dùng liều đơn lẻ. Việc dùng RTA 408 trong khoảng liều từ 3 đến 100mg/kg trong được phẩm dạng huyền phù thường dẫn đến sự gia tăng theo tỷ lệ liều trong sự phơi nhiễm hệ thống. Tuy nhiên, việc dùng liều cao hơn (từ 100 đến 800mg/kg ở khỉ; từ 500 đến 2000mg/kg ở chuột) không dẫn đến sự gia tăng tương tự về sự phơi nhiễm, cho biết sự bão hoà về sự hấp thụ ở các liều cao hơn 100mg/kg. Sau khi dùng qua đường miệng được phẩm dạng viên nang không tối ưu (làm đầy lỏng) chứa RTA 408 (3mg/kg) cho khỉ, sự phơi nhiễm hệ thống bình thường hoá liều có xu hướng thấp hơn không đáng kể so với liều được quan sát với được phẩm dạng huyền phù.

Hành vi dược động học hấp thụ và hệ thống của RTA 408 được nghiên cứu ở chuột bằng cách sử dụng việc dùng khu trú đơn lẻ và lặp lại. Việc dùng RTA 408 trong khoảng từ 0,01 đến 3% thể hiện nồng độ huyết tương thấp hơn so với việc dùng liều qua đường miệng tương tự. Sự phơi nhiễm hệ thống với RTA 408 thường gia tăng theo cách phụ thuộc liều. Việc dùng khu trú được bào chế như huyền phù trong dầu vừng.

Bằng cách sử dụng thỏ, hành vi dược động học hấp thụ và hệ thống của mắt của RTA 408 được đánh giá. RTA 408 được dùng theo cách khu trú cho mắt một lần/ngày trong 5 ngày. Việc dùng cho mắt thể hiện nồng độ huyết tương thấp của RTA 408 so với khi RTA 408 được dùng qua đường miệng (FIG 33). Lượng RTA 408 trong huyết tương thậm chí sau năm ngày liên tiếp chỉ thể hiện sự thay đổi nhỏ so với nồng độ sau liều thứ nhất so với khi RTA 408 được dùng qua đường miệng, trong đó nồng độ huyết tương gần như cao hơn 100 lần (Fig.33).

b. Sự phân bố

Sự gắn kết protein huyết tương của RTA 408 được đánh giá ở huyết tương chuột đồng, chuột cống, thỏ, chó, lợn nhỏ, khỉ và con người ở các nồng độ RTA 408 từ 10 đến 2000ng/mL bằng cách sử dụng hệ phương pháp siêu ly tâm. RTA 408 được gắn kết theo cách rộng rãi vào protein huyết tương. Sự gắn kết protein vào các loài không lâm

sàng nằm trong khoảng từ 93% (chuột) đến >99% (lợn nhỏ), với sự gắn kết 95% ở các loài độc tố (chuột và khỉ) và 97% ở người. Không có bằng chứng về việc gắn kết protein phụ thuộc nồng độ ở các loài bất kỳ được thử nghiệm. Các kết quả từ các thử nghiệm liên quan máu với huyết tương cho biết rằng RTA 408 có xu hướng góp phần chủ yếu vào phân đoạn huyết tương của máu theo cách tuyến tính, với tỷ lệ máu:huyết tương <1,0 đối với tất cả các loài và tất cả các nồng độ được thử nghiệm.

Sự phân bố của RTA 408 vào trong mô đã được điều tra sau khi dùng qua đường miệng cho chuột đồng, chuột cống và khỉ. Trong các nghiên cứu độc tố không GLP 14 ngày, các mô lựa chọn (gan, phổi và não) được gom ở thời điểm đơn lẻ (4 giờ đối với chuột đồng và chuột cống; 24 giờ đối với khỉ) sau liều cuối cùng của nghiên cứu được dùng và được phân tích đối với hàm lượng RTA408 bằng cách sử dụng LC/MS/MS. RTA408 phân bố một cách dễ dàng vào trong phổi, gan và não. Trong phổi, nồng độ RTA408 ở 4 giờ ở chuột đồng và chuột cống là tương tự với hoặc cao hơn không đáng kể (<2 lần) so với nồng độ trong huyết tương, trong khi ở 24 giờ ở khỉ, nồng độ RTA408 trong phổi cao hơn từ 6 đến 16 lần so với nồng độ huyết tương. Mẫu tương tự được quan sát đối với não. Ngược lại, nồng độ RTA 408 trong phổi cao hơn từ 5 đến 17 lần so với huyết tương đối với chuột đồng và chuột nhà ở 4 giờ và cao hơn từ 2 đến 5 lần so với huyết tương ở 24 giờ ở khỉ.

Tác dụng dược động học của RTA 408 trong mô được đánh giá ở chuột đồng, chuột nhà và khỉ, bằng cách kiểm tra sự cảm ứng gen đích Nrf2 trong cùng mô được gom đối với sự phơi nhiễm được chất từ các nghiên cứu độc tố 14 ngày. Việc cảm ứng gen đích Nrf2 bởi RTA 408 dẫn đến sự gia tăng đáp ứng chống oxy hoá như được biểu thị bởi sự gia tăng phụ thuộc liều trong NQO1, glutathion S-transferaza (Gst), và hoạt tính enzym glutathion reductaza (Gsr) trong mô được thử nghiệm. Hơn nữa, ở động vật gặm nhấm, hàm lượng gan RTA 408 tương quan với mức hoạt tính enzym đối với NQO1, gen đích nguyên mẫu đối với Nrf2. Ở khỉ, mức biểu hiện của ARN thông tin ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) đối với NQO1 và sulfiredoxin 1 (SRXN1) tương quan với sự phơi nhiễm huyết tương của RTA 408 (Fig.34a và Fig.34b). Nói chung, các chỉ thị sinh học cảm ứng RTA408 của Nrf2 ở loài gặm nhấm và khỉ và sự cảm ứng này thường tương quan với sự phơi nhiễm mô và huyết tương với RTA408.

Khi RTA 408 được dùng cho thử qua việc dùng khu trú cho mắt, nồng độ cao nhất của hợp chất được tìm thấy trong mạch mạc, võng mạc hoặc mống mắt trong khi dịch kính, dịch lỏng và huyết tương thể hiện nồng độ RTA 408 thấp hơn một cách đáng kể (Fig.35).

c. Sự chuyển hoá

Sự chuyển hoá của RTA 408 đã được điều tra sau khi ủ *in vitro* của RTA 408 trong 60 phút bằng microsom gan từ chuột đồng, chuột cống, khỉ và con người với sự có mặt của hệ tạo ra nicotinamid adenin dinucleotit phosphat (NADPH) và hỗn hợp phản ứng uridin diphosphat glucuronosyltransferaza (UGT). Lượng quá mức của RTA408 được quan sát với các microsom động vật linh trưởng, với <10% phân tử cha mẹ còn lại khi kết thúc thời gian ủ 60 phút ở microsom của khỉ và con người. Ngược lại, mức độ chuyển hoá là thấp hơn ở microsom loài gặm nhấm, với >65% phân tử cha mẹ còn lại khi kết thúc ủ. Việc thiếu các tiêu chuẩn tin cậy sẵn có đối với các chất chuyển hoá tiềm ẩn khác nhau của RTA 408 ngoại trừ việc đánh giá định lượng của các chất chuyển hoá quan sát. Dựa vào viễn cảnh chất lượng, mẫu tương tự của các chất chuyển hoá RTA 408 được quan sát ngang qua các loài và bao gồm các đỉnh với khối lượng phù hợp với việc giảm và hydroxyl hoá của RTA 408 cũng như glucuronidat hoá của RTA408 hoặc các chất chuyển hoá khử/hydroxyl hoá của nó. Không có các chất chuyển hoá đơn nhất của người nào được quan sát, với tất cả các đỉnh trong các lần ủ microsom của người được quan sát trong một hoặc nhiều trong số các loài loại trừ. Cụ thể là, dựa vào các dữ liệu *in vitro* microsom, tất cả các chất chuyển hoá của người là có mặt ở chuột và khỉ, các loài động vật gặm nhấm và các loài độc tố không phải động vật gặm nhấm.

d. Các tương tác dược chất dược động học

Khả năng đối với RTA 408 ức chế sự chuyển hoá qua trun gian sắc tố tế bào P450 (CYP450) được đánh giá bằng cách sử dụng các microsom gan của người nhóm lại và các nền tiêu chuẩn đối với các enzym CYP450 đặc hiệu. RTA 408 ức chế một cách trực tiếp CYP2C8 và CYP3A4/5 với các trị số K_i khoảng 0,5 μ M đối với mỗi enzym. Không có sự ức chế có ý nghĩa nào đối với các enzym khác được thử nghiệm (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6), với sự ức chế <50% ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm (3 μ M). Ngoài ra, có ít hoặc không có bằng chứng về sự

ức chế phụ thuộc sự chuyển hoá của bất kỳ trong số các enzym được thử nghiệm. Các nghiên cứu hơn nữa điều tra khả năng đối với các tương tác được chất-được chất qua trung gian CYP3A4/5 có thể được bảo đảm dựa vào các dữ liệu này và nồng độ cao tiềm ẩn mà có thể đạt được một cách cục bộ trong đường dạ dày-ruột (GI) sau khi dùng qua đường miệng.

Khả năng đối với RTA408 gây ra sự biểu hiện CYP450 enzym được đánh giá bằng cách sử dụng tế bào gan được nuôi cấy của người. Trong các điều kiện trong đó chất cảm ứng nguyên mẫu gây ra sự gia tăng được mong đợi về hoạt tính CYP, RTA 408 (đến 3 μ M) là không phải chất cảm ứng hoạt tính enzym CYP1A2, CYP2B6, hoặc CYP3A4 ở tế bào gan được nuôi cấy của người.

F. Tác dụng của RTA 408 đối với chứng viêm da do phóng xạ cấp tính

Tác dụng của RTA 408 như sự ngăn ngừa khu trú hoặc qua đường miệng đối với chứng viêm da do phóng xạ cấp tính đã được thử nghiệm. Bằng cách sử dụng chuột BALB/c, 30 Gy liều phóng xạ được dùng vào ngày 0 (bảng 3). Tá được dạng lỏng dầu vùng hoặc RTA 408 được dùng cho chuột vào ngày từ -5 đến -1 và ngày từ 1 đến 30. RTA 408 được dùng qua đường miệng trong 3, 10, và 30mg/kg trong dầu vùng và khu trú theo tỷ lệ phần trăm được phẩm 0,01, 0,1, và 1% trong dầu vùng. Chứng viêm da được đánh giá theo cách mù mỗi ngày khác từ ngày 4 đến ngày 30. Vào ngày 12, đỉnh thông thường của chứng viêm da được quan sát và 4 chuột bị giết 4 giờ sau khi dùng liều. Các chuột còn lại bị giết vào ngày 30 ở 4 giờ sau dùng liều. Gom huyết tương vào các ngày 12 và 30 cũng như các mẫu da bị bức xạ đối với ARN thông tin và thử nghiệm mô học.

Bảng 3: Thiết kế nghiên cứu đối với mô hình chứng viêm da do phóng xạ cấp tính

Nhóm	Số lượng động vật	Phóng xạ (ngày 0)	Điều trị	Chế độ điều trị
1	9 giống đực	---	Không điều trị	---
2	10 giống đực	30 Gy	Không điều trị	---

Nhóm	Số lượng động vật	Phóng xạ (ngày 0)	Điều trị	Chế độ điều trị
3	14 giống đực	30 Gy	Đối chứng tá được dạng lỏng (dầu vừng)	Từ ngày -5 đến -1 và ngày 1 đến 30
4	14 giống đực	30 Gy	RTA 408 – 0,01% hoặc 3mg/kg	Từ ngày -5 đến -1 và ngày 1 đến 30
5	14 giống đực	30 Gy	RTA 408 – 0,1% hoặc 10mg/kg	Từ ngày -5 đến -1 và ngày 1 đến 30
6	14 giống đực	30 Gy	RTA 408 – 1% hoặc 30mg/kg	Từ ngày -5 đến -1 và ngày 1 đến 30

Trong các nhóm thử nghiệm trong đó chuột được điều trị bằng RTA 408, tỷ lệ mắc chứng viêm da xuất hiện được giảm về mức trầm trọng một cách không đáng kể khi RTA 408 được dùng theo cách dùng qua đường miệng hoặc khu trú (Fig.36 đến Fig.39). Hơn nữa, đường cong tạo biểu đồ điểm số lâm sàng trung bình của chứng viêm da đối với các nhóm thử nghiệm như hàm của thời gian thể hiện một số thay đổi với việc dùng RTA 408 ở dạng qua đường miệng hoặc khu trú từ các nhóm thử nghiệm không được điều trị (Fig.40 đến Fig.42) cụ thể trong trường hợp trong đó RTA 408 được dùng qua việc dùng qua đường miệng. Hơn nữa, như có thể nhìn thấy được trong các bảng 4 và 5 dưới đây, tỷ lệ phần trăm của chuột mắc chứng viêm da với điểm số lâm sàng lớn hơn 3 là thấp hơn một cách đáng kể đối với chuột được điều trị bằng RTA 408 qua việc dùng qua đường miệng trong khi tỷ lệ phần trăm của chuột mắc chứng viêm da với điểm số lâm sàng lớn hơn 2 là thấp hơn một cách đáng kể đối với các nhóm thử nghiệm mà được dùng bằng việc dùng khu trú RTA 408.

Bảng 4 – Tỷ lệ phần trăm của chuột/nhóm thử nghiệm mà có điểm số lớn hơn 2 trong thử nghiệm chứng viêm da lâm sàng của chúng và dùng điều trị khu trú chứa RTA 408

	Ngày 12	Ngày 14	Ngày 16	Ngày 18	Ngày 20	Ngày 22	Ngày 24	Ngày 26	Ngày 28	Ngày 30	% động vật- ngày >=2	% động vật- ngày >=3
1	Không phóng xạ, không điều trị	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	Phóng xạ, không điều trị	0,0	50,0	83,3	83,3	100,0	66,7	50,0	50,0	50,0	35,6	0,0
3	Phóng xạ, dầu vùng	21,4	45,0	60,0	50,0	40,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,6	0,0
4	Phóng xạ, RTA 408-0,01%	0,0	0,0	20,0	50,0	40,0	40,0	40,0	20,0	10,0	14,4	0,0
5	Phóng xạ, RTA 408-0,1%	7,1	10,0	20,0	80,0	40,0	30,0	10,0	0,0	0,0	16,3	0,0
6	Phóng xạ, RTA 408-1,0%	10,7	20,0	10,0	70,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,7	0,0

Bảng 5 – Tỷ lệ phần trăm của chuột/nhóm thử nghiệm mà có điểm số lớn hơn 3 trong thử nghiệm chứng viêm da lâm sàng của chúng và dùng điều trị qua đường miệng chứa RTA 408

	Ngày 16	Ngày 18	Ngày 20	Ngày 22	Ngày 24	Ngày 26	Ngày 28	% động vật- ngày >=2	% động vật- ngày >=3
1	Không phóng xạ, không điều trị	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0
2	Phóng xạ, không điều trị	20	40	20	20	20	20	39,0	8,8
3	Phóng xạ, dầu vùng	35	50	40	30	20	0	45,6	10,9
4	Phóng xạ, RTA 408-3mg/kg	10	10	0	0	0	0	32,5	1,3
5	Phóng xạ, RTA 408-10mg/kg	10	25	30	0	0	0	33,8	4,1
6	Phóng xạ, RTA 408-30mg/kg	10	20	10	0	0	0	28,8	2,5

G. Tác dụng của RTA 408 đối với chứng viêm da do phóng xạ phân đoạn

Bằng việc sử dụng RTA 408 qua việc dùng khu trú, tác dụng của RTA 408 để cải thiện tác dụng của chứng viêm da do phóng xạ phân đoạn được đo. Bằng cách sử dụng chuột Balb/c, RTA 408 trong được phẩm khu trú được dùng cho chuột hàng ngày từ ngày -5 đến ngày 30 trong ba liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Chuột được chiếu phóng xạ vào ngày 0 đến 2 và 5 đến 7 với sáu liều 10-Gy/ngày. Các điểm số chứng viêm da lâm sàng đối với chuột được đánh giá mỗi hai ngày từ ngày 4 cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Trên Fig.43, biểu đồ thể hiện sự thay đổi về điểm số lâm sàng trung bình đối với mỗi nhóm được lập biểu đồ dưới dạng hàm của thời gian. Biểu đồ thể hiện sự cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng về điểm số đối với các chuột được điều trị bằng từ 0,1 đến 1% được phẩm khu trú chứa RTA 408. Các tham số nghiên cứu và điều trị có thể được tìm thấy trong bảng 6.

Bảng 6: Các điều kiện nghiên cứu đối với chứng viêm da do phóng xạ phân đoạn gây ra

Nhóm	Số lượng động vật	Phóng xạ (Ngày 0 đến 2, 5 đến 7)	Điều trị	Chế độ điều trị
1	9 giống đực	---	Không điều trị	---
2	14 giống đực	6x 10 Gy	Không điều trị	---
3	18 giống đực	6x 10 Gy	Đối chứng tá được dạng lỏng (dầu vừng)	QD Ngày -5 đến 30
4	18 giống đực	6x 10 Gy	RTA 408 – 0,01%	QD Ngày -5 đến 30
5	18 giống đực	6x 10 Gy	RTA 408 – 0,1%	QD Ngày -5 đến 30
6	18 giống đực	6x 10 Gy	RTA 408 – 1%	QD Ngày -5 đến 30

Bằng cách phân tích các điểm số lâm sàng trung bình mà được thể hiện trên Fig.43, phép phân tích diện tích dưới đường cong (AUC) được thực hiện, mà thu được mức trầm trọng về chứng viêm da so với khoảng thời gian mà chứng viêm da tồn tại. Phép phân tích AUC này cho phép so sánh trực tiếp giữa các nhóm chuột khác nhau và tác dụng của tỷ lệ phần trăm khác nhau của dược phẩm chứa RTA 408 (Fig.44 và bảng 7). Việc dùng dược phẩm RTA 408 khu trú làm giảm các thương tổn cấp độ 2 và cấp độ 3 từ 60% và 33% khi chuột chỉ được phơi nhiễm với tá dược dạng lỏng lần lượt với nồng độ 21% và 6% với RTA 408 ở 1%. Dược phẩm RTA khác thể hiện một số hoạt tính nhưng không như đáng kể như hoạt tính được thể hiện bởi 1% dược phẩm.

Bảng 7 – Tỷ lệ phần trăm về điểm số viêm da đối với mỗi nhóm điều trị

Nhóm	%Ngày ≥ 2	%Ngày ≥ 3
Không phóng xạ, không độc tố	0 %	0 %
Phóng xạ, không độc tố	66%	31%
Phóng xạ, dầu vùng	60%	33%
Phóng xạ, RTA 408 (0,01%)	54%	29%
Phóng xạ, RTA 408 (0,1%)	40%	13%
Phóng xạ, RTA 408 (1%)	21%	6%

H. Tác dụng của RTA 408 đối với mô hình viêm mắt

Nghiên cứu tác dụng của RTA 408 đối với chứng viêm mắt được thực hiện bằng cách sử dụng thỏ thuộc chủng New Zealand albino. Thỏ được chia thành 5 nhóm gồm 12 thỏ mà được cho dùng ba nồng độ khác nhau của RTA 408 (0,01, 0,1, và 1%), Voltarene[®]collyre ở 0,1% và tá dược dạng lỏng (dầu vùng). Mỗi thỏ được cho dùng ba giọt truyền trong vòng 60 phút trước khi cảm ứng chích và hai giọt truyền trong vòng 30 phút sau khi chích. Mỗi giọt truyền bằng 50 μ L và được dùng trong hai mắt. Dịch lỏng đối với 6 động vật/thời điểm được gom 30 phút và một lần nữa 2 giờ sau khi cảm ứng chích. Lượng viêm được xác định bằng nồng độ protein trong dịch lỏng. Như được thể hiện trên Fig.45, RTA 408 thể hiện việc giảm về protein trong dịch lỏng tương tự với việc giảm nồng độ cao nhất của bất kỳ trong số các hợp chất tham khảo (MaxiDex hoặc

mapracorat) chỉ ở 0,01% RTA 408 trong dược phẩm. Tác dụng của nồng độ gia tăng của RTA 408 xuất hiện sẽ là không đáng kể đối với tất cả các nồng độ của RTA 408 xuất hiện thể hiện tác dụng tương đối tương tự nằm trong sai số trong việc giảm nồng độ protein dịch lỏng.

I. Dạng đa hình của RTA 408

RTA 408 ở dạng đa hình A

Ví dụ 1: Hoà tan 17g RTA 408 trong 68g axeton. Thêm 620g nước được khử ion vào bình phản ứng bao ngoài 500mL và làm mát đến 2°C. Khi nước thấp hơn 7°C, thêm dung dịch RTA 408 vào bình phản ứng qua phễu bổ sung. Bùn nhão chứa chất rắn tạo thành. Khuấy bùn nhão trong bình phản ứng bằng việc làm sạch bằng nitơ. Tách chất rắn bằng cách sử dụng việc lọc trong chân không và làm khô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng A.

Ví dụ 2: Hoà tan 300mg RTA 408 trong 1mL etyl axetat. Thêm 2mL heptan vào dung dịch sạch. Sự kết tinh xảy ra trong vòng 30 phút. Khuấy bùn nhão qua đêm và tách chất rắn bằng việc lọc trong chân không và làm khô ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó, làm khô chất rắn trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được dạng A.

Giản đồ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và danh mục đỉnh với cường độ tương đối lần lượt được thể hiện trên hình vẽ Fig.53 và bảng 8. Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phép phân tích nhiệt trọng với phép đo phổ khối (TGA-MS) lần lượt được thể hiện trên các hình vẽ Fig.54 và Fig.55.

DSC của Dạng A cho biết dạng hầu như không chứa dung môi có điểm nóng chảy 181,98°C và entanpi dung hợp 42,01J/g. TGA-MS của Dạng A thể hiện mất khoảng 0,5% trọng lượng với vết H₂O nằm trong khoảng từ 25 đến 200°C, chủ yếu cao hơn 160°C, cho biết rằng Dạng A của chất đa hình RTA 408 có thể hút ẩm một cách không đáng kể.

Bảng 8: Danh mục đỉnh của RTA 408 Dạng A

Vị trí đỉnh (°2θ)	Cường độ tương đối
-------------------	--------------------

10,601	11,0
11,638	7,1
12,121	4,6
13,021	10,9
13,435	100,0
15,418	12,7
15,760	5,9
17,830	19,7
18,753	38,3
19,671	7,5

RTA 408 ở dạng đa hình B

Ví dụ 3: Hoà tan 1,0g RTA 408 trong 1,5mL axeton. Trong lọ nhỏ nhấp nháy, gia nhiệt 10mL nước khử ion đến 50°C và thêm nhỏ giọt dung dịch RTA 408 vào lọ nhỏ. Khi khuấy trong 2 giờ, bùn nhão chứa chất rắn tạo thành. Sau đó, làm mát bùn nhão đến nhiệt độ trong phòng. Tách chất rắn thu được bằng việc lọc và làm khô trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được dạng B.

Ví dụ 4: Hoà tan 2,9g RTA 408 trong 20mL rượu isopropylic ở hồi lưu. Thêm 20mL heptan vào dung dịch ở hồi lưu. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bùn nhão chứa chất rắn tạo thành. Tách chất rắn bằng việc lọc trong chân không và làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường để thu được Dạng B.

Giải đồ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và danh mục đỉnh với cường độ tương đối lần lượt được thể hiện trên hình vẽ Fig.56 và bảng 9. Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phép phân tích nhiệt trọng bằng phép đo phổ khối (TGA-MS) lần lượt được thể hiện trên các hình vẽ Fig.57 và Fig.58.

DSC của Dạng B cho biết dạng này hầu như không chứa dung môi có điểm nóng chảy 250,10 °C và entanpi dung hợp 42,01J/g. TGA-MS của Dạng B thể hiện mất không đáng kể khoảng 0,2% trọng lượng với vết H₂O nằm trong khoảng từ 25 đến

200°C, cho biết rằng Dạng B của chất đa hình RTA 408 có thể là hút ẩm rất không đáng kể.

Bảng 9: Danh mục đỉnh ucar Dạng B của RTA 408

Vị trí đỉnh ($^{\circ}2\theta$)	Cường độ tương đối
7,552	4,2
10,339	100,0
11,159	48,4
12,107	80,7
14,729	35,2
15,329	11,4
15,857	8,4
16,824	11,3
17,994	10,9
18,344	4,1
19,444	10,4
19,764	10,2
20,801	5,7
22,414	10,1

J. Dụng cụ-điều kiện đo thông thường

Phép đo nhiễu xạ bột tia X (PXRD)

Các dữ liệu PXRD được gom bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế G3000 (Inel Corp., Artenay, France) được trang bị với bộ dò nhạy vị trí cong và quang học tròn song song. Nhiễu xạ kế được vận hành với ống anot bằng đồng (1,5kW tiêu điểm nhỏ) ở 40 kV và 30mA. Bộ định thời đơn lẻ germani chùm tới được cung cấp phóng xạ định thời đơn lẻ. Nhiễu xạ kế được định cỡ bằng cách sử dụng chùm trực tiếp yếu ở khoảng thời gian một độ. Việc định cỡ được kiểm tra bằng cách sử dụng tiêu chuẩn tham khảo vị trí thẳng bột silic (NIST 640c). Thiết bị là máy tính được kiểm soát bằng cách sử dụng phần mềm Symphonix (Inel Corp., Artenay, France) và dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng

phần mềm Jade (version 9.0.4, Materials Data, Inc., Livermore, CA). Nạp mẫu vào bộ giữ mẫu nhôm và cân bằng bằng bản thủy tinh.

Phép phân tích nhiệt trọng/phép đo phổ khối

TGA được thực hiện với thiết bị TA, dữ liệu được gom dựa trên sự cân bằng nhiệt (Q-5000, TA Instruments, New Castle, DE) được trang bị với bộ phân tích dữ liệu (Universal Analysis 2000, version 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE). Trong khoảng thời gian thử nghiệm, làm sạch lò bằng nitơ ở 60mL/phút, trong khi khoang cân bằng được làm sạch ở 40mL/phút. Nhiệt độ lò TGA được định cỡ bằng cách sử dụng các điểm nhiệt độ curi của nhôm và niken. Kích cỡ mẫu nằm trong khoảng từ 2 đến 20mg và tốc độ gia nhiệt 10°C/phút được sử dụng.

Đối với TGA-MS, phần phép phân tích nhiệt trọng là tương tự như trên đây. Khối lượng của khí thoát ra được phân tích bằng PFEIFFER GSD 301 T3 ThermoStar (PFEIFFER Vacuum, Asslar, Germany). Thiết bị được vận hành và dữ liệu được đánh giá bằng Software Quadstar 32-bit (V7.01, Inficon, LI-9496 Balzers, Liechtenstein).

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai

DSC (Q-2000, TA Instruments, New Castle, DE) được trang bị với phần mềm Universal Analysis 2000 (Version 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE) được sử dụng để xác định vết nhiệt DSC. Trục nhiệt độ được làm cân bằng bằng các tiêu chuẩn biphenyl, indi và thiếc. Hằng số tế bào được định cỡ bằng indi. Trừ phi có chỉ định khác, mẫu (từ 2 đến 5mg) được bao nang trong bể nhôm thông khí và gia nhiệt ở tốc độ 10°C/phút trong dòng khí nitơ 50mL/phút trong thời gian nghiên cứu.

Các chữ viết tắt

Phương pháp:

AUC	diện tích dưới phép phân tích đường cong
DSC	phép đo nhiệt lượng quét vi sai
¹ H-NMR	quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
HPLC-MS	sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép cặp với phép đo phổ khối
LC/MS/MS	sắc ký lỏng-phép đo phổ khối

PXRD	nhiều xạ bột tia X
TGA-MS	phép phân tích nhiệt trọng ghép cặp với phép đo phổ khối
Gen, Protein và các tham số sinh học:	
AIM	chất điều biến viêm chống oxy hoá
ARE	yếu tố đáp ứng chống oxy hoá
ALP	phosphatase kiềm
ALT	alanin transaminaza
ARE	yếu tố đáp ứng chống oxy hoá
AST	aspartat transaminaza
AUC	diện tích dưới đường cong
BAL	dịch rửa phế quản phế nang
BALF	dịch lỏng rửa phế quản phế nang
COPD	bệnh nghẽn phổi mạn tính
COX-2	cyclooxygenaza-2
Cr	creatin
CYP450	sắc tố tế bào P450
Gclc	glutamat-xystein ligaza, dưới đơn vị xúc tác
Gclm	glutamat-xystein ligaza, dưới đơn vị cải biến
Glu	glucoza
GOT	glutamic-oxaloacetic transaminaza
GPT1	glutamic-pyruvate transaminaza
GSH	glutathion
GSR	glutathion reductaza
GST	glutathion S-transferaza
Gy	màu xám
H6PD	hexoza-6-phosphat dehydrogenaza
hERG	gen liên quan a-go-go của người
HMOX1	hem oxygenaza (khử đóng vòng) 1
HO-1	hem oxygenaza

IFN γ	interferon-gama
IL	interleukin
iNOS	nitơ oxit synthaza có thể cảm ứng
I κ B α	yếu tố nhân của kapa chất tăng cường polypeptit nhẹ trong chất ức chế tế bào B, alpha
KC	protein liên quan IL-8 của chuột
Keap1	protein-1 kết hợp ECH tương tự Kelch
LPS	lipopolysacarit
ME1	malic enzym 1
MPCE	hồng cầu đa sắc được vi nhân hoá
Mrps	protein liên quan kháng đa được chất
NADPH	nicotinamit adenin dinucleotit phosphat, khử
NF- κ B	yếu tố nhân của chất tăng cường chuỗi nhẹ kappa của tế bào B hoạt hoá
NO	nitơ oxit
NQO1	NAD(P)H quinon oxidoreductaza 1
Nrf2	yếu tố nhân (thu được từ erythroid)-tương tự 2
p-I κ B α	I κ B α phosphoryl hoá
PBMC	tế bào đơn nhất của máu ngoại vi
PCE	hồng cầu đa sắc tố
PGD	phosphogluconat dehydrogenaza
PMN	nhiều dạng nhân
RANTES	tế bào T biểu hiện và tiết được điều hoà và thông thường
SOD1	superoxit dismutaza 1
SRXN1	sulfiredoxin-1
TG	tồn số glyxerit
TKT	transketolaza
TNF α	yếu tố alpha gây chết hoại khối u
TXNRD1	thioredoxin reductaza 1

Các chữ viết tắt khác:

min	(các) phút
m.p.	điểm nóng chảy
Ph	phenyl
T	nhiệt độ
wt.-%	phần trăm trọng lượng

K. Các bảng khác

Bảng 10. Các tham số của Fig.46

Hợp chất	Hàm lượng NOx (% so với đối chứng LPS)		
	13mg/kg	25mg/kg	50mg/kg
RTA 405 *	44%	26%	18%
63415	30%	18%	16%

Bảng 11. 63415: các thử nghiệm *In Vivo* ADMET cơ bản – ADMET cơ bản then chốt và các điểm cuối

Thử nghiệm	Điểm cuối then chốt
Độc tố ở chuột 14 ngày	Tính dung nạp, thể trọng, hoá học lâm sàng Sự phân bố mô Sự biểu hiện ARN thông tin gen đích Nrf2 và sự hoạt hoá enzym ở gan
Độc tố ở chuột 14 ngày	Tính dung nạp, thể trọng, hoá học lâm sàng và mô bệnh giới hạn Sự phân bố mô và TK huyết tương Sự biểu hiện ARN thông tin gen đích Nrf2 và sự hoạt hoá enzym ở gan
Độc tố ở khỉ 14 ngày	Tính dung nạp, thể trọng, hoá học lâm sàng và mô bệnh học giới hạn Sự phân bố mô và TK huyết tương Sự biểu hiện ARN gen đích Nrf2 và sự hoạt hoá enzym trong nhiều mô và PBMC

Bảng 12. Các tham số của Fig.49

	Tá được dạng lỏng	63415		
Liều (mg/kg)	0	10	30	100
ALT (U/L)	100	39	63	91
AST (U/L)	156	98	147	167
ALP (U/L)	120	131	110	98
Tot Bil (mg/dL)	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
BUN (mg/dL)	17	15	15	15
Cr (mg/dL)	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Glu (mg/dL)	288	307	285	273

Bảng 13. 63415 là âm tính đối với độc tố gen trong nghiên cứu vi nhân In Vivo

Điều trị (n=5/nhóm)	PCE/tổng hồng cầu (Trung bình +/- SD)	Sự thay đổi so với đối chứng (%)	Số lượng MPCPE/1000 PCE (Trung bình +/- SD)	Số lượng MPCPE/PCE điểm số
Thời điểm 24 giờ				
Dầu vùng	0,588 ± 0,04	-	0,2 ± 0,27	2/10000
125mg/kg	0,543 ± 0,03	-8	0,3 ± 0,27	3/10000
250mg/kg	0,520 ± 0,06	-12	0,3 ± 0,27	3/10000
500mg/kg	0,426 ± 0,07	-28	0,0 ± 0,00	0/10000
1000mg/kg	0,498 ± 0,05	-15	0,2 ± 0,27	2/10000
1500mg/kg	0,499 ± 0,06	-15	0,4 ± 0,22	4/10000
2000mg/kg	0,531 ± 0,05	-10	0,2 ± 0,27	2/10000
Thời điểm 48 giờ				
Dầu vùng	0,526 ± 0,05	-	0,3 ± 0,27	3/10000
125mg/kg	0,453 ± 0,03	-14	0,2 ± 0,27	2/10000
250mg/kg	0,391 ± 0,02	-26	0,2 ± 0,27	2/10000
500mg/kg	0,339 ± 0,05	-36	0,3 ± 0,45	3/10000
1000mg/kg	0,344 ± 0,04	-35	0,1 ± 0,22	1/10000
1500mg/kg	0,376 ± 0,05	-39	0,4 ± 0,42	4/10000
2000mg/kg	0,360 ± 0,03	-32	0,1 ± 0,22	1/10000

Bảng 14. Các tham số của Fig.32

Điều trị	Ngày	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	Tot Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Tot Prot (g/dL)	Albumin (g/dL)	Glucosa (mg/dL)	Chol (mg/dL)	TG (mg/dL)
Tá được dạng lỏng	BL	30	29	320	0,15	23	0,63	7,2	4,1	87	124	52
	Ngày 14	37	37	345	0,23	18	0,63	6,9	4,1	63	130	64
10mg/kg	BL	46	32	351	0,18	35	0,78	7,4	4	74	146	51
	Ngày 14	46	38	382	0,23	27	0,68	7,2	4	39	144	82
30mg/kg	BL	32	32	409	0,18	23	0,7	7,3	4,2	85	125	47
	Ngày 14	47	43	416	0,2	20	0,58	7,2	4	53	122	64
100mg/kg	BL	32	35	381	0,15	24	0,7	6,9	4	96	137	37
	Ngày 14	43	37	390	0,18	24	0,55	6	3,2	32	93	61

Bảng 15. Hoạt tính In Vitro của 63415 và 63355

	63415	63355
NO IC50 (nM), RAW264.7	4,0 ±1	0,63 ± 0,06
WST-1 IC50 (nM), RAW264.7	125	150
NQO1-ARE (lần ở 62,5nM trong HuH7)	5,3 ± 1,0	6,5 ± 0,9

Bảng 16. Các tham số của Fig.47

Hợp chất	Huyết tương	Máu chung	Não	Gan	Phổi	Thận
RTA 405 (nM)	130	1165	93	1143	1631	2357
63415 (nM)	51	679	1081	985	533	1604

Bảng 17. Các tham số Fig.48

Hợp chất	Gan	Phổi	Thận
RTA 405	1,93	1,48	8,25
63415	10,9	1,75	10,9

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

Các tài liệu tham khảo sau đây được đề cập đến trong bản mô tả này.

- Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
- Ahmad, *et. al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
- Ahmad, *et. al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
- Akiyama *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1): S47-53, 35 2000.
- Angulo *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.
- Araujo, *et. al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Arend and Ngàyer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.
- Arend *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.
- Autenrieth *et al.*, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.
- Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.
- Blumberg *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.
- Botoman *et al.*, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- Brandt *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- Braun *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.
- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.
- Bronte *et al.*, *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- Brynskov *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger and dayer, *Neurology*, 45(6S-6):\$39-43, 1995.

- Cai *et al.*, *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin *et al.*(Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann *et al.*, *Gut*, 24(12):1135-1140, 1983.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181. 2006.
- Chomarat *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995. 65.
- Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell *et al.*, *Mol. Cancer. Ther.*, 2:815-823, 2003.
- Dickerson, *et. al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.
- de Waal *et al.*, *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.
- Dinareello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.
- Dinkova-Kostova, *et. al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dionne *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran *et al.*, *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.
- Drossman *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman *et al.*, *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- Dudhgaonkar, *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eastgate, *et al.*, *Lancet*, 2(8613): 706-9, 1988.
- Eikelenboom *et al.*, *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- Everhart *et al.*, *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.
- Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- Feldtkeller *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

- Fujikawa *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.
- Funakoshi *et al.*, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- Gehrmann *et al.*, *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- Genain and Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.
- Gladman *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- Gladman *et al.*, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman *et al.*, *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- Graeber *et al.*, *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten *et al.*, *Cell*, 118:285-296, 2004.
- Griffin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.
- Guilherme *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee *et al.*, *Gut*, 44(3):400-406, 1999.
- Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4thEd, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hannum *et al.*, *Nature*, 343:336-340, 1990.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Hansson *et al.*, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006.
- Harrison *et al.*, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.
- Hart *et al.*, *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- Honda, *et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda, *et. al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

- Honda, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–4246, 2000a.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–1877, 2000b.
- Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.
- Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15): 1831 - 1836, 2001.
- Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6): 647-657, 2001.
- Jacob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.
- Jailwala *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.
- Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- Jones *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.
- Jonsson *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.
- Jonsson *et al.*, *Oral Dis.*, 8(3): 130-140, 2002.
- Jonsson *et al.*, *Trends Immunol.*, 22(12):653-654, 2001.
- Kahle *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- Kaltschmidt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kellow and Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6): 1885-1893, 1987.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Khan *et al.*, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.
- Khan *et al.*, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.
- Kortylewski *et al.*, *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.
- Kotake *et al.*, *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.

- Kotzin and O'Dell, In: *Sampler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank *et al.* (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.
- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3): 1144-1152, 2006.
- Kuboyama, *KurumeMed. J*, 45(1):33-37, 1998.
- Lahesmaa *et al.*, *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.
- Lee, *et. al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz, *et. al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby, *et. al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby, *et. al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007.
- Lipsky, In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Fauci *et al.* (Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.
- Liu, *et. al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lo *et al.*, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- Lugering *et al.*, *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.
- Lynn and Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.
- Macatonia *et al.*, *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- Marsal *et al.*, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.
- Mazur *et al.*, *Cell Microbiol.*, 9(7): 1683-94, 2007.
- Mazzoni *et al.*, *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon *et al.*, *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- McGeer *et al.*, *Neurology*, 19:331-338, 1996.
- McGonagle *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41 : 694-700, 1998.

- McGonagle *et al.*, *Curr. Opin.Rheumatol.*,11:244-250, 1999.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease *et al.*, *Lancet*, 356:385-390, 2000.
- Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*,19:331-338, 1996.
- Mertz *et al.*, *Gastroenterol.*,118(5):842-848, 2000.
- Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.
- Moll and Wright, *Semin.Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- McIver, *et. al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris, *et. al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Nath *et al.*, *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- Neal *et al.*, *BMJ*,314(7083):779-782, 1997.
- Nichols, *Drug News Perspect.*,17(2):99-104, 2004.
- Nielen *et al.*, *Arthritis Rheum.*,50(2):380-386, 2004.
- Ohnishi *et al.*, *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Partsch *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.
- Pica *et al.*, *AntimicrobAgents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- Pergola, *et. al.*, *N Engl J Med* 365:327-336, 2011.
- Pimentel *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- Prieur *et al.*, *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.
- Place, *et. al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar, *et. al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.

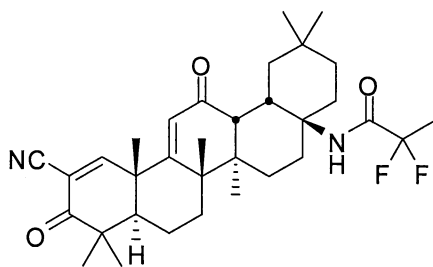
- Reimund *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- Ribbens *et al.*, *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.
- Rogers *et al.*, *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- Rogler and Andus, *WorldJ. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- Rooney *et al.*, *RheumatolInt.*, 10:217-219, 1990.
- Ross, *et. al.*, *Am. J. Clin.Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross, *et. al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Rostom *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- Ruster, *et. al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti, *et. al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Saha, *et. al.*, *J Biol Chem* 285:40581-92, 2010.
- Saiki *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- Salomonsson *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- Salvarani *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 25 1998.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- Salvemini, *et. al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli, *et. al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079 , 2006.
- Satoh, *et. al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schlaak *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.
- Schlaak *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.
- Schlosstein *et al.*, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.

- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Shishodia, *et. al.*, *Clin Cancer Res* 12:1828-38, 2006.
- Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.
- Simon *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.
- Simon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-8566, 40 1994.
- Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- Sinha *et al.*, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack *et al.*, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- Stewart *et al.*, *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- Strejan, *et. al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Suh, *et. al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh, *et. al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Szabo, *et. al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi, *et. al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Talley *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.
- Targan *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Touzani *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- Tumlin *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 98(6A): 14K-20K, 2006.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.
- van Dullemen *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezaand and Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- Vazquez *et al.*, *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.
- Vodovotz *et al.*, In; *Handbook of Experimental Immunology*, Volumes I-IV, 1996.
- Wardle, *Nephrol. Dial, Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.

- Warrington *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- Weyand and Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- Whitehead *et al.*, *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.
- Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245, 1994.
- Wordsworth, In: *Genes and Arthritis*, Brit. Medical Bulletin, 51:249-266, 1995.
- Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.
- Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.
- Xanthou *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.
- Yin *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997.
- Yin *et al.*, *Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999.
- Yoh *et al.*, *Kidney Int.*, 60(4): 1343-1353, 2001.
- Yore, *et. al.*, *Mol Cancer Ther* 5:3232-9, 2006.
- Yu *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
- Zhou *et al.*, *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.
- Zingarelli *et al.*, *J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



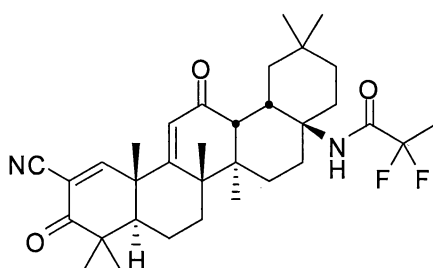
ở dạng đa hình, trong đó hợp chất ở dạng đa hình này là tinh thể, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X (CuK α) bao gồm các đỉnh ở khoảng 10,601, 11,638, 12,121, 13,021, 13,435, 15,418, 15,760, 17,830, 18,753, và 19,671 $^{\circ}2\theta$, trong đó thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X (CuK α) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.53.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó điểm nóng chảy bằng khoảng 181,98 $^{\circ}\text{C}$, trong đó thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 10^{\circ}\text{C}$.

4. Hợp chất theo điểm 1, có đường cong của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.54.

5. Hợp chất có công thức:



ở dạng đa hình, trong đó hợp chất ở dạng đa hình này là tinh thể, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X (CuK α) bao gồm các đỉnh ở khoảng 7,552, 10,339, 11,159, 12,107, 14,729, 15,329, 15,857, 16,824, 17,994, 18,344, 19,444, 19,764, 20,801, và 22,414 $^{\circ}2\theta$, trong đó thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X (CuK α) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.56.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó điểm nóng chảy bằng khoảng 250,10°C, trong đó thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 10^\circ\text{C}$.

8. Hợp chất theo điểm 5, có đường cong của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.57.

9. Dược phẩm chứa:

hoạt chất bao gồm hợp chất ở dạng đa hình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và

chất mang dược dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang cứng hoặc mềm, viên nén, xi-rô, huyền phù, thể phân tán dạng rắn, bánh xốp hoặc cồn ngọt.

11. Dược phẩm theo điểm 9, còn bao gồm chất làm tăng cường độ tan và khả năng phân tán.

12. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó hợp chất ở dạng đa hình được tạo huyền phù trong dầu vùng.

13. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm được bào chế ở dạng thuốc xức ngoài da, kem, gel, dầu, thuốc mỡ, sáp hoặc hỗn dịch.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm được bào chế ở dạng thuốc xức ngoài da.

15. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm được bào chế ở dạng kem.

16. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm được bào chế ở dạng gel.

17. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 5% trọng lượng.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 3% trọng lượng.

19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó lượng hoạt chất bằng khoảng 0,01% trọng lượng.

20. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó lượng hoạt chất bằng khoảng 0,1% trọng lượng.

21. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó lượng hoạt chất bằng khoảng 1% trọng lượng.
22. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó lượng hoạt chất bằng khoảng 3% trọng lượng.

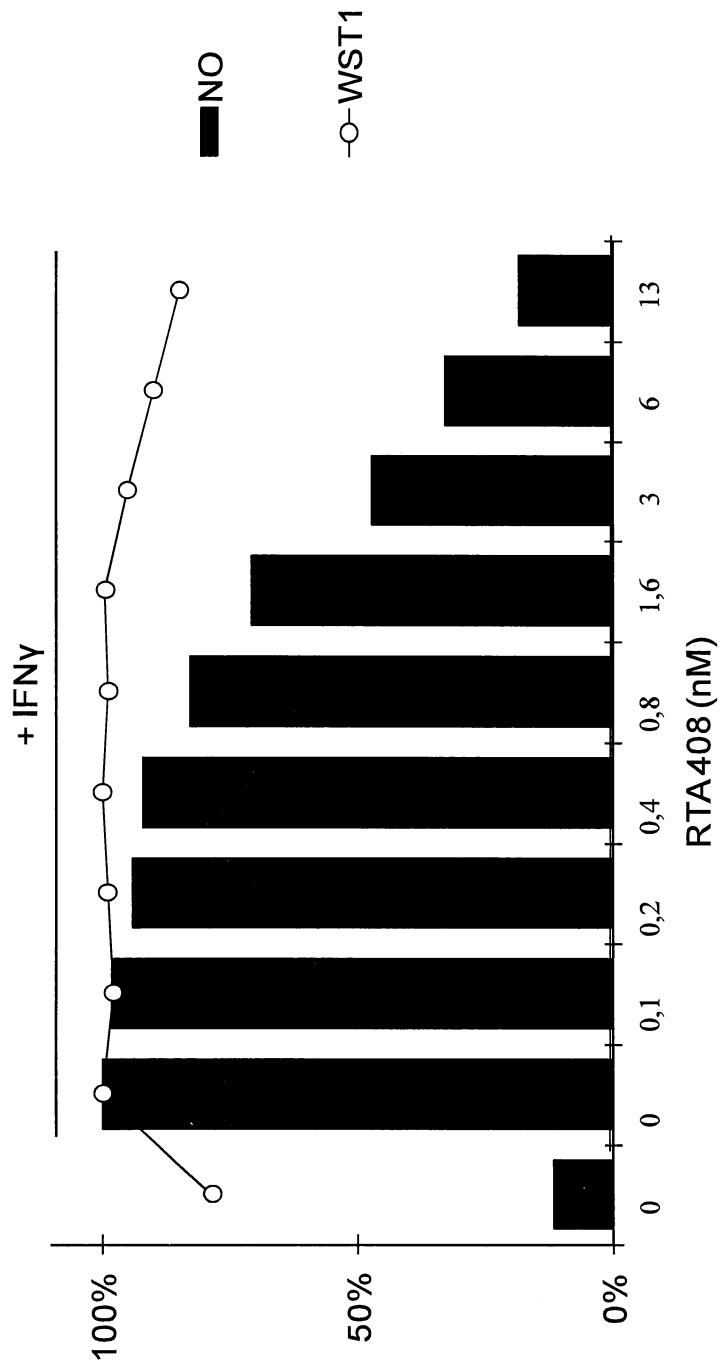
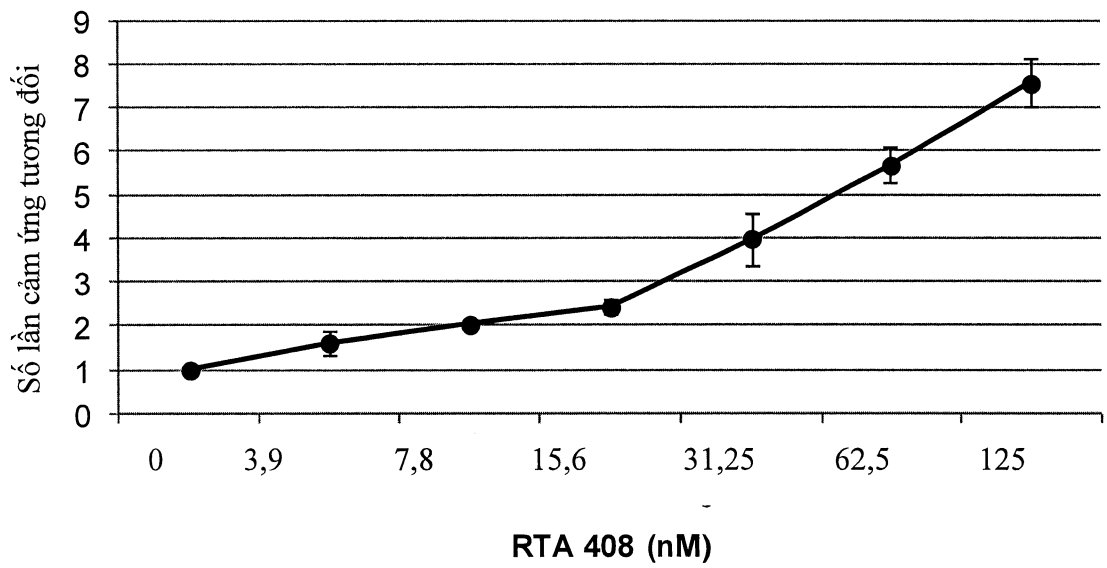
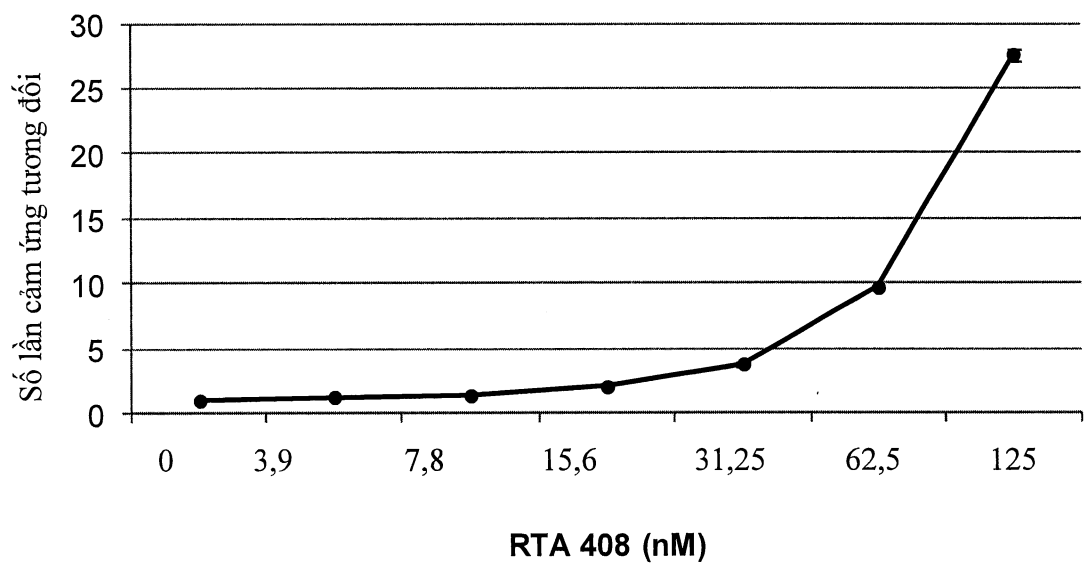


FIG. 1

Hoạt tính luciferaza NQO1-ARE**(a)****Hoạt tính luciferaza GSTA2-ARE****(b)****FIG.2a và 2b**

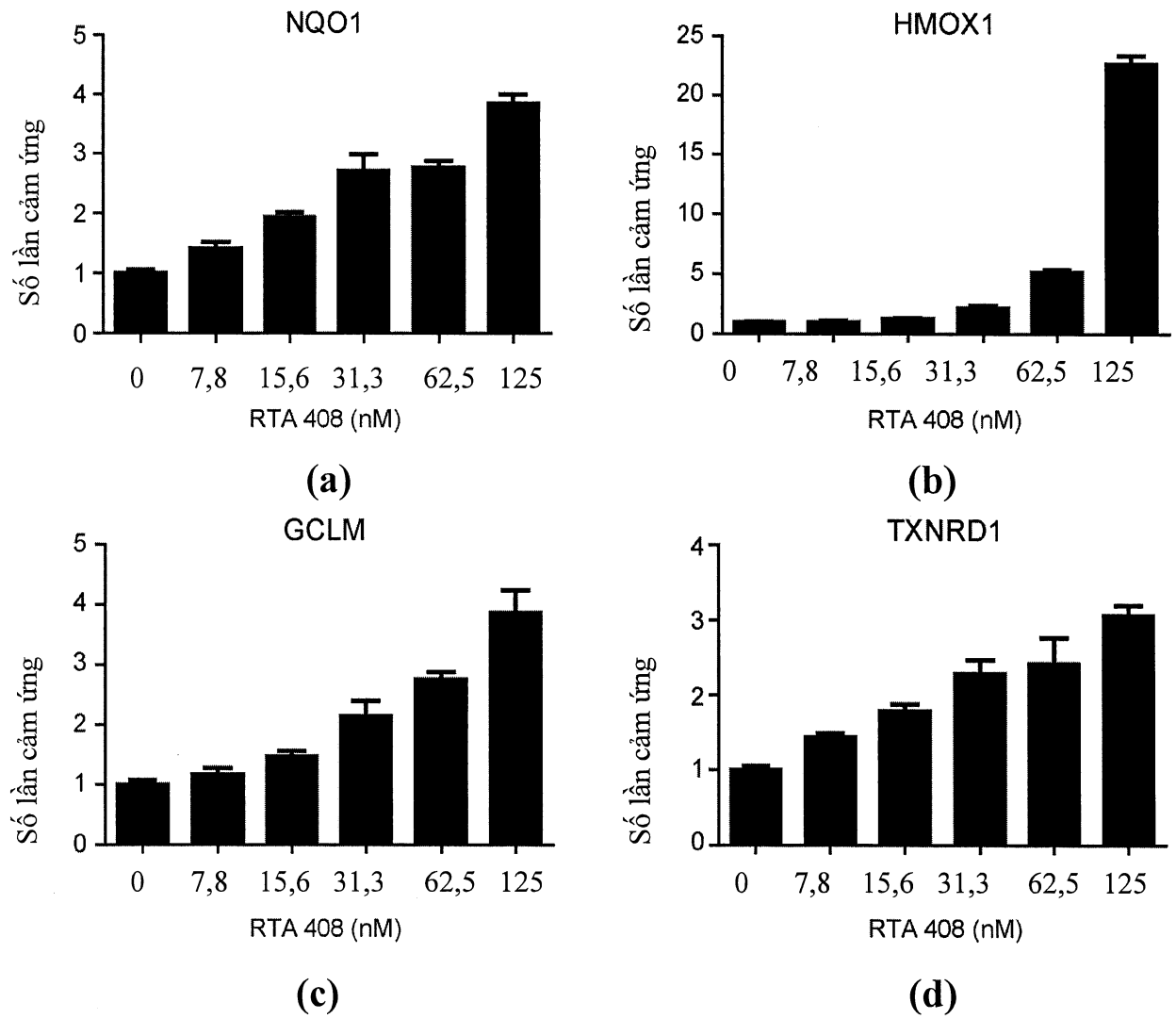


FIG.3a đến 3d

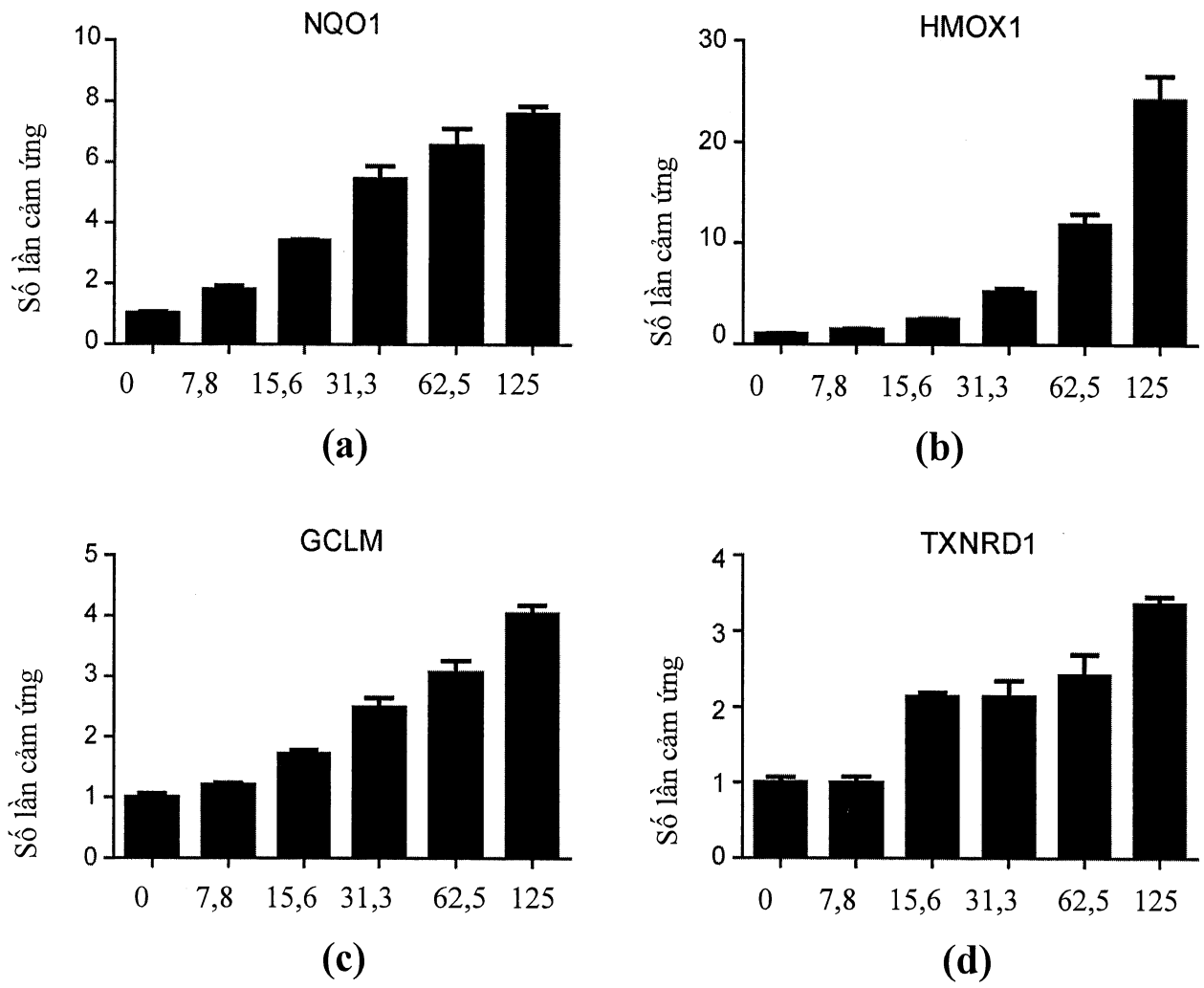


FIG.4a đến 4d

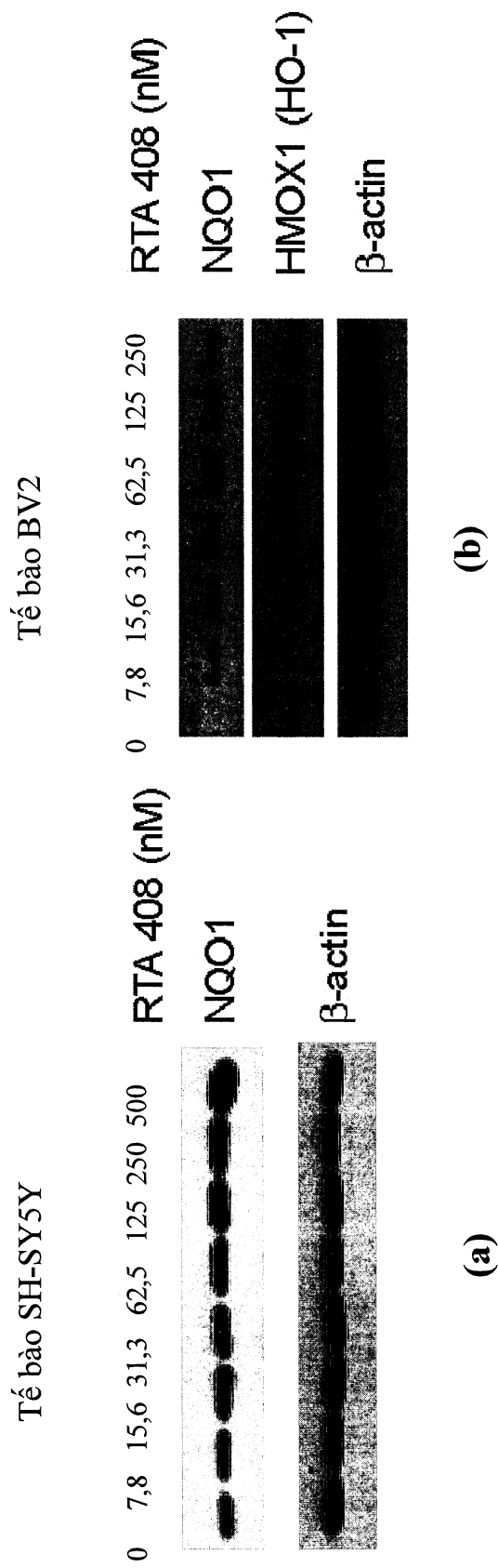


FIG.5a và 5b

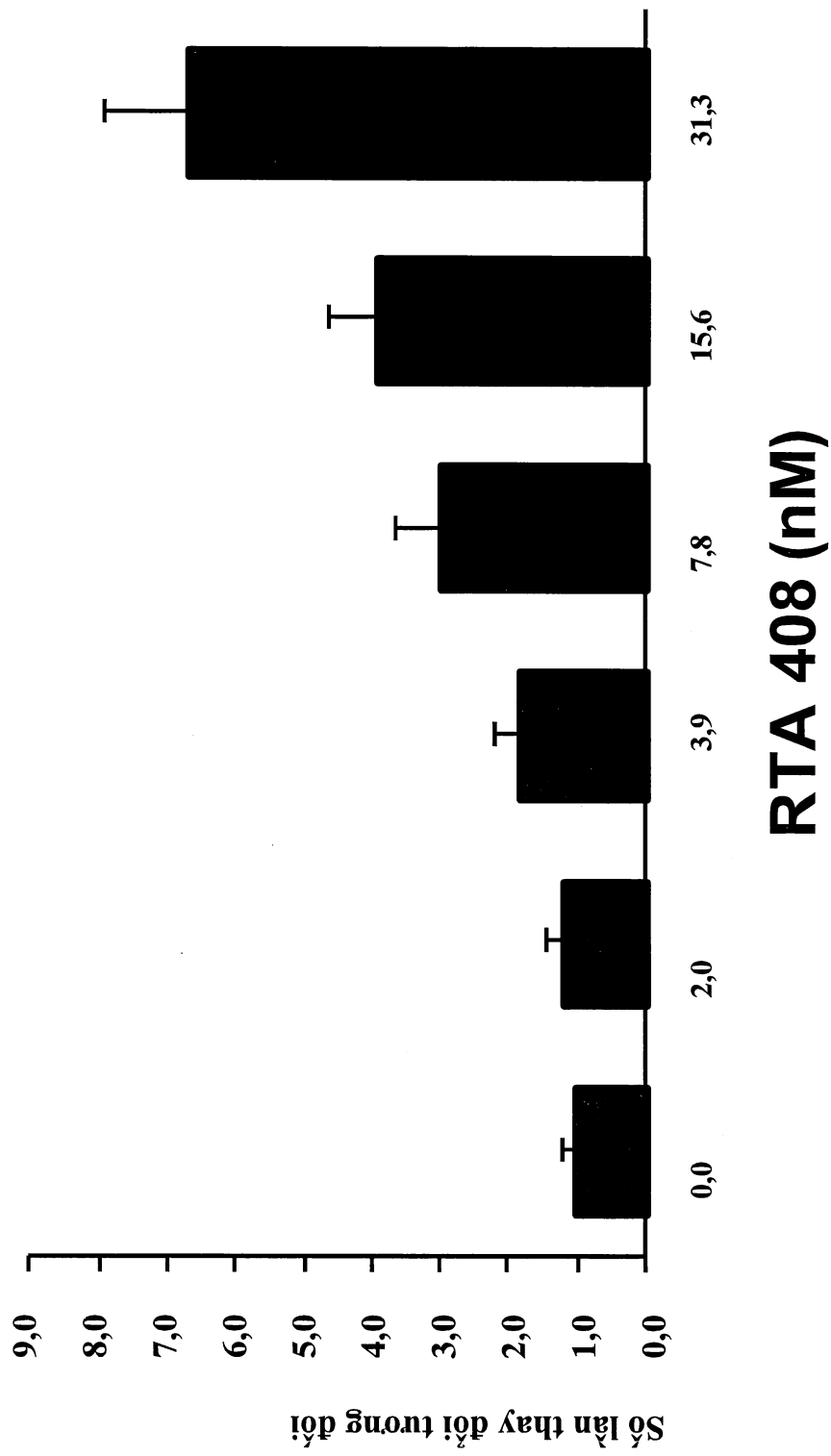


FIG.6

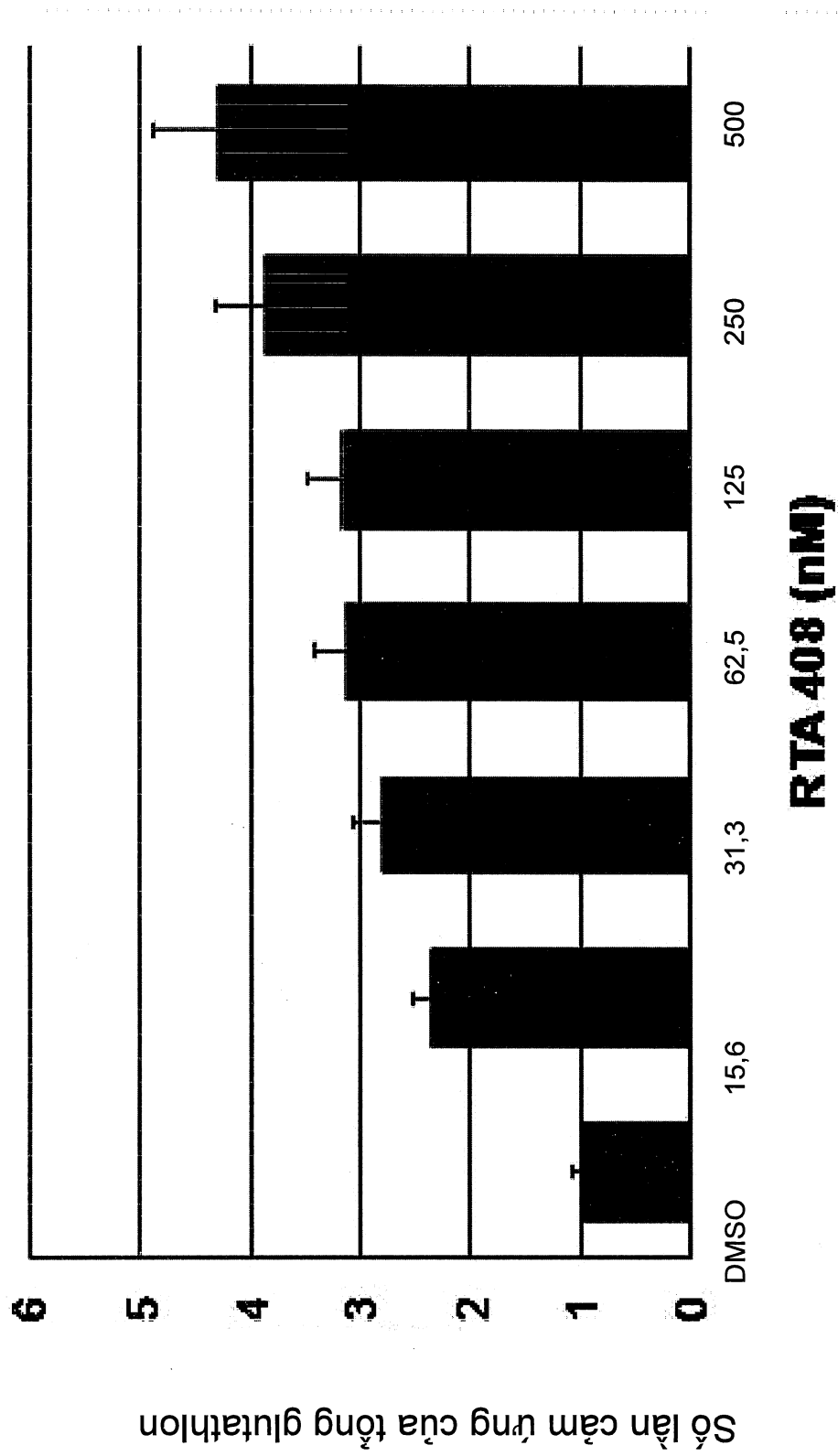


FIG.7

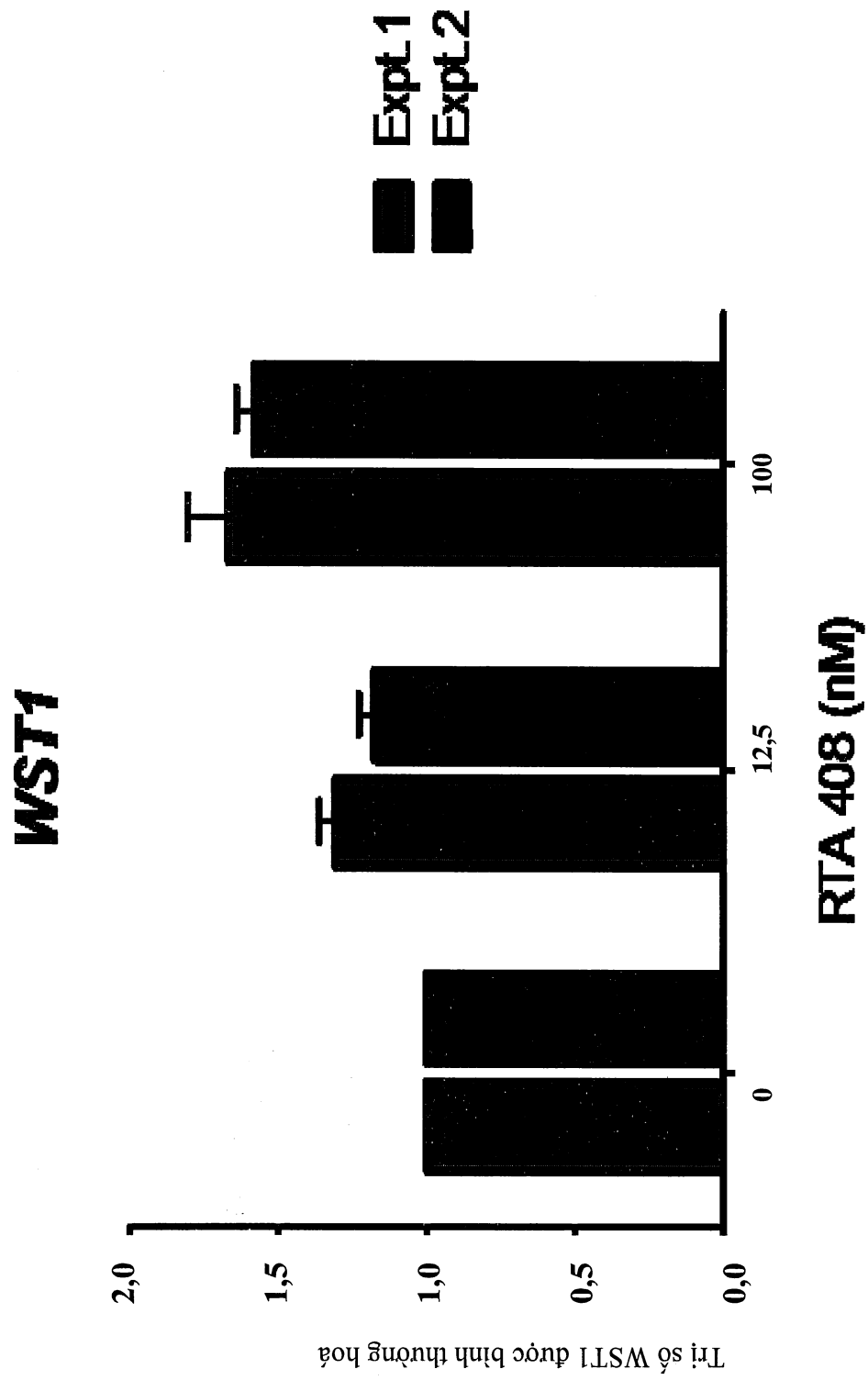
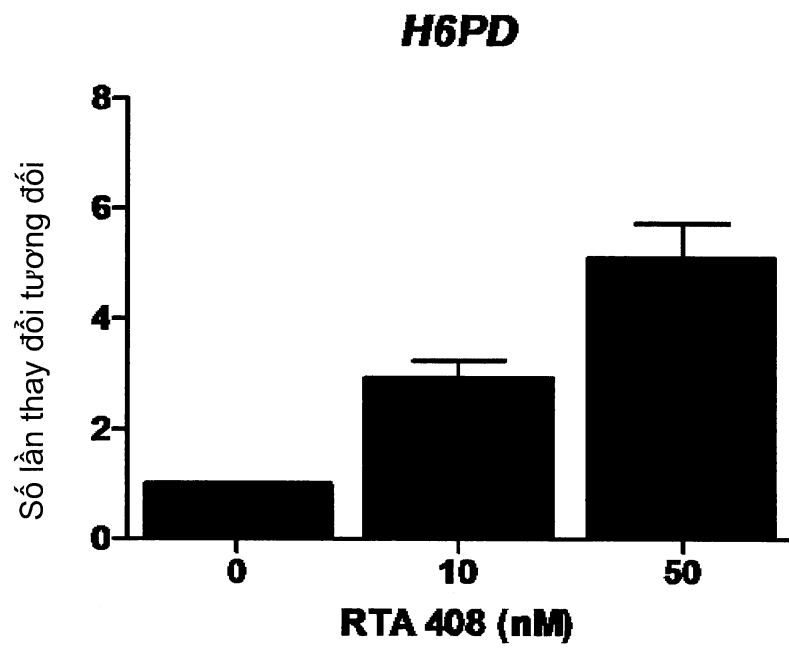
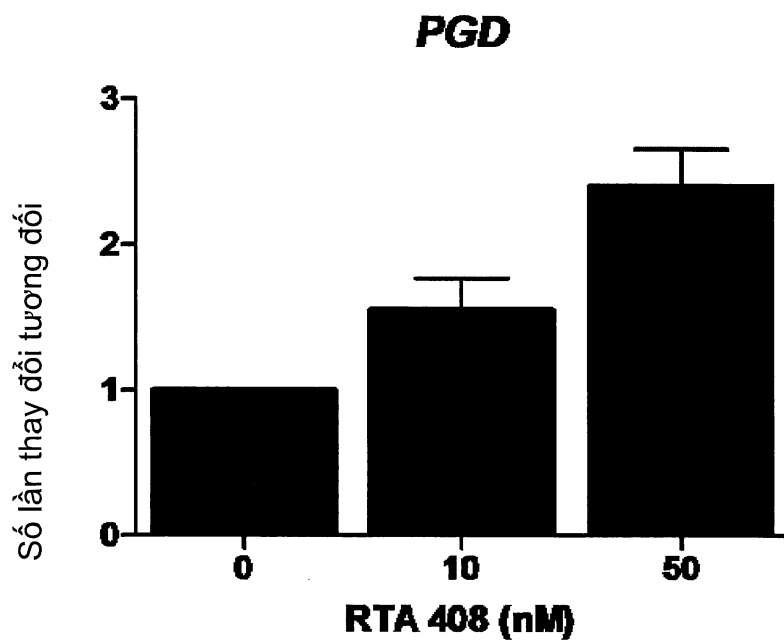


FIG.8

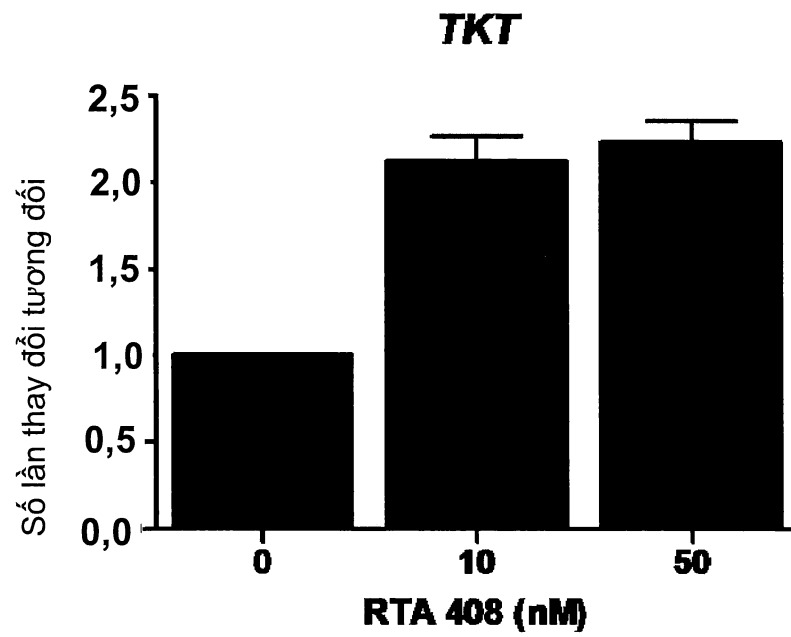


(a)

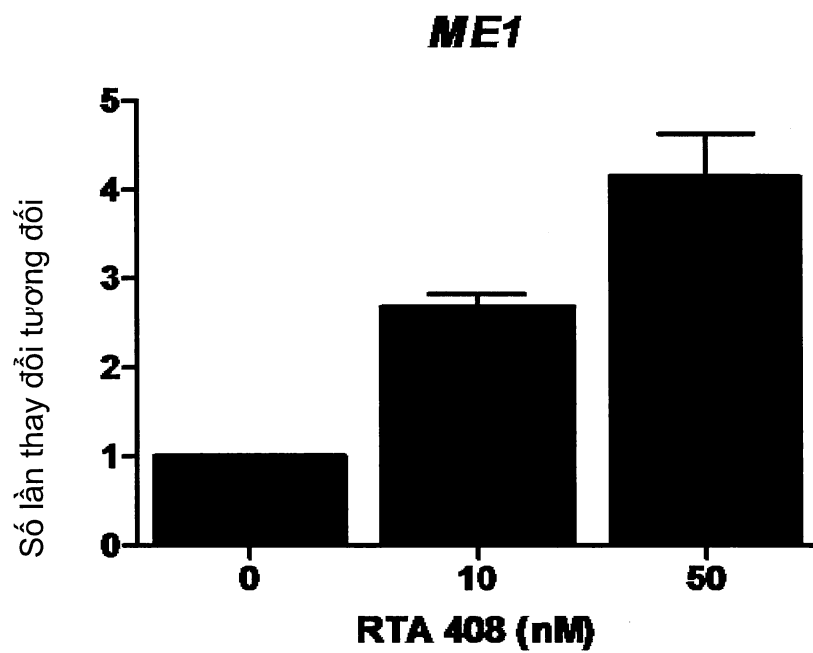


(b)

FIG.9a và 9b



(c)



(d)

FIG.9c và 9d

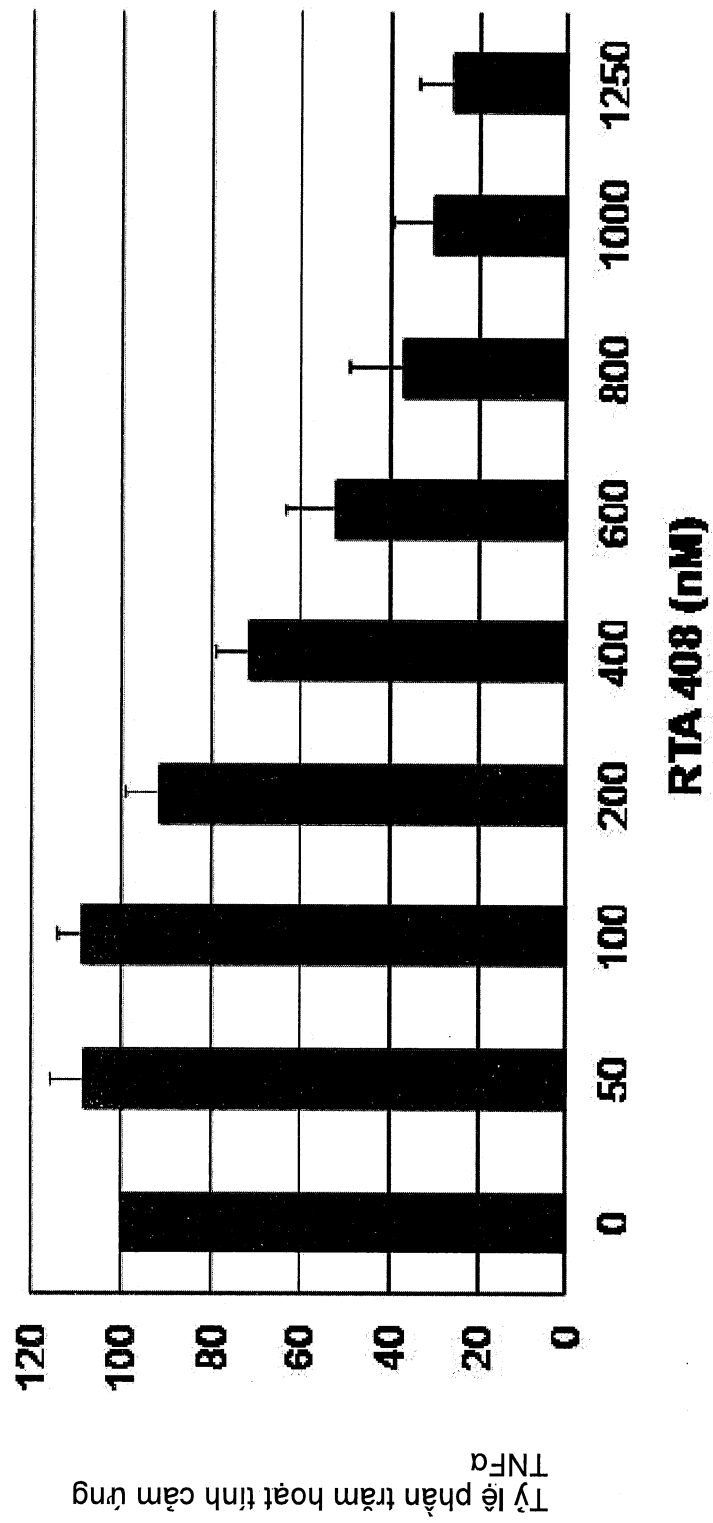


FIG.10

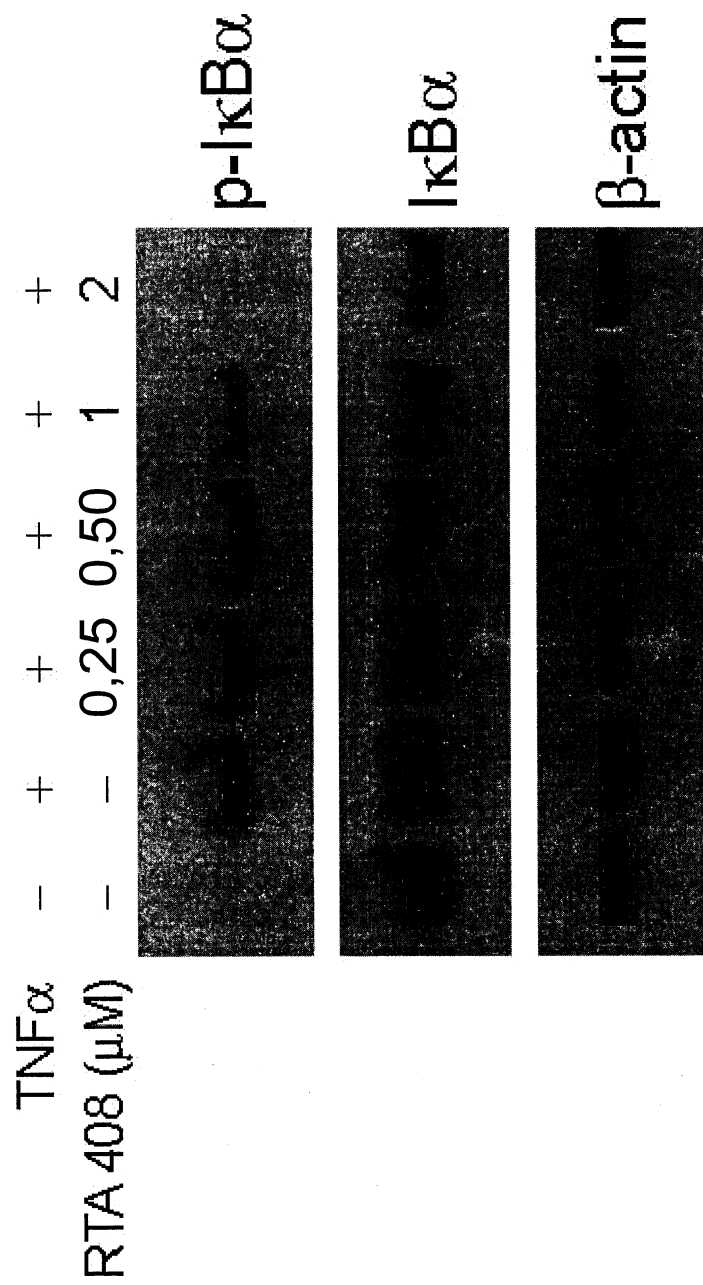
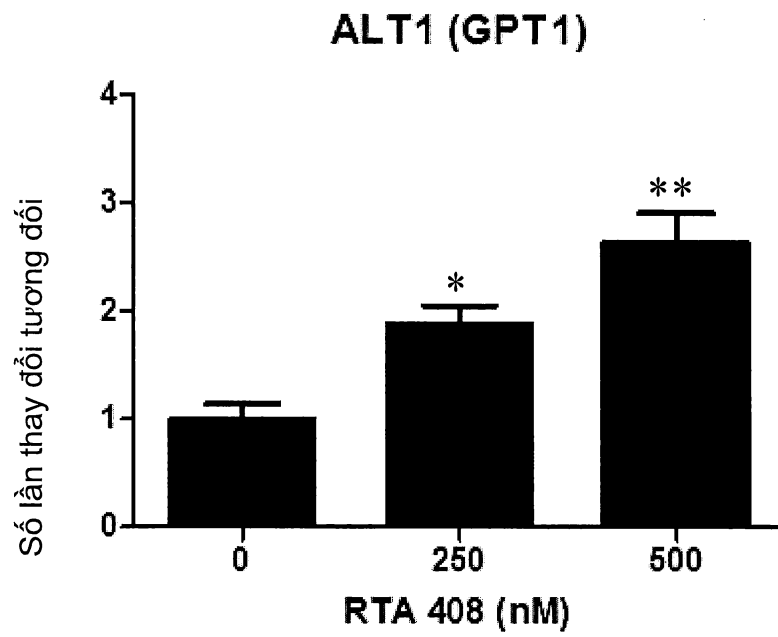
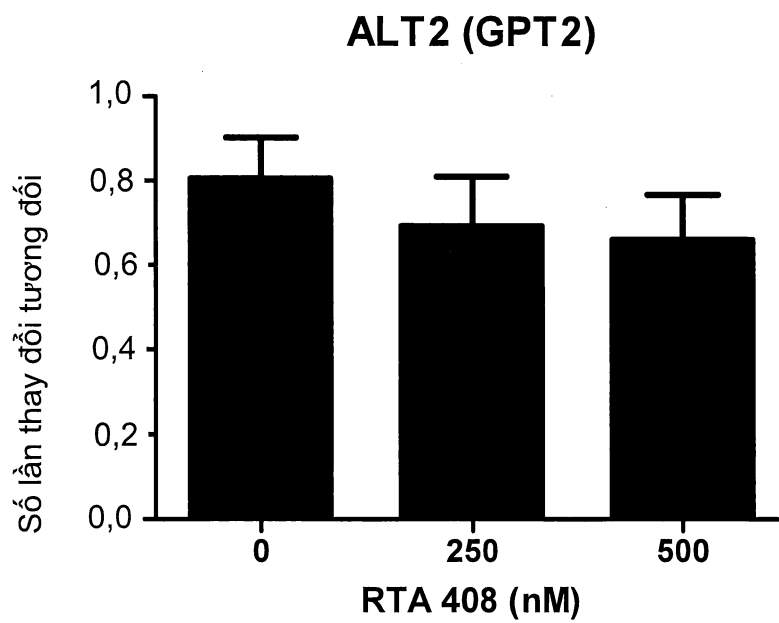


FIG.11

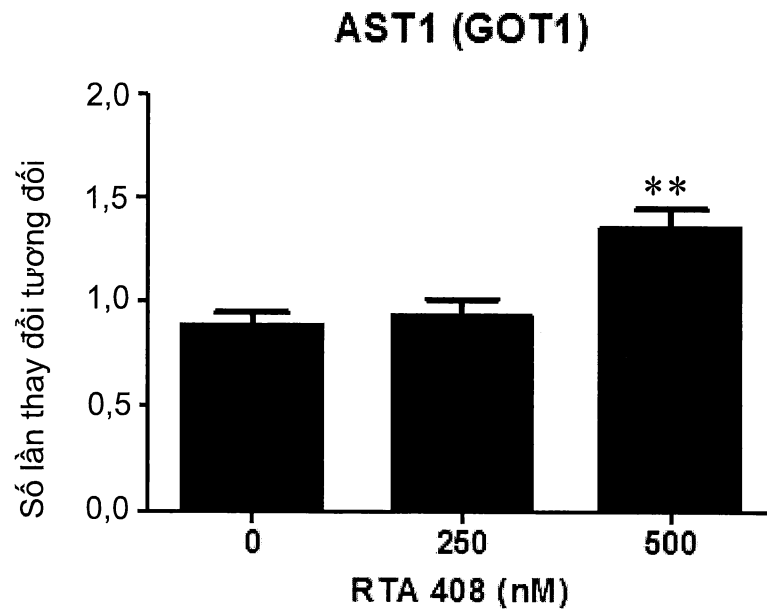


(a)

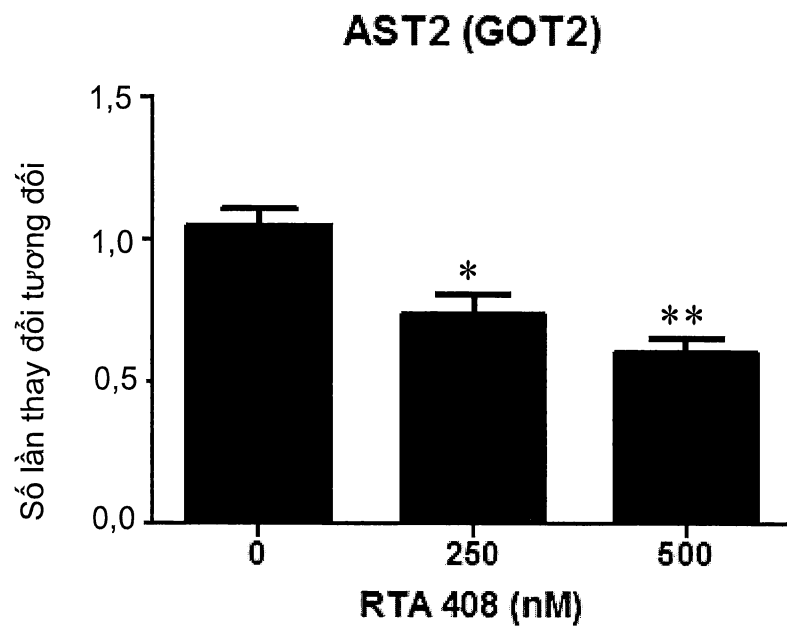


(b)

FIG.12a và 12b



(c)



(d)

FIG.12c và 12d

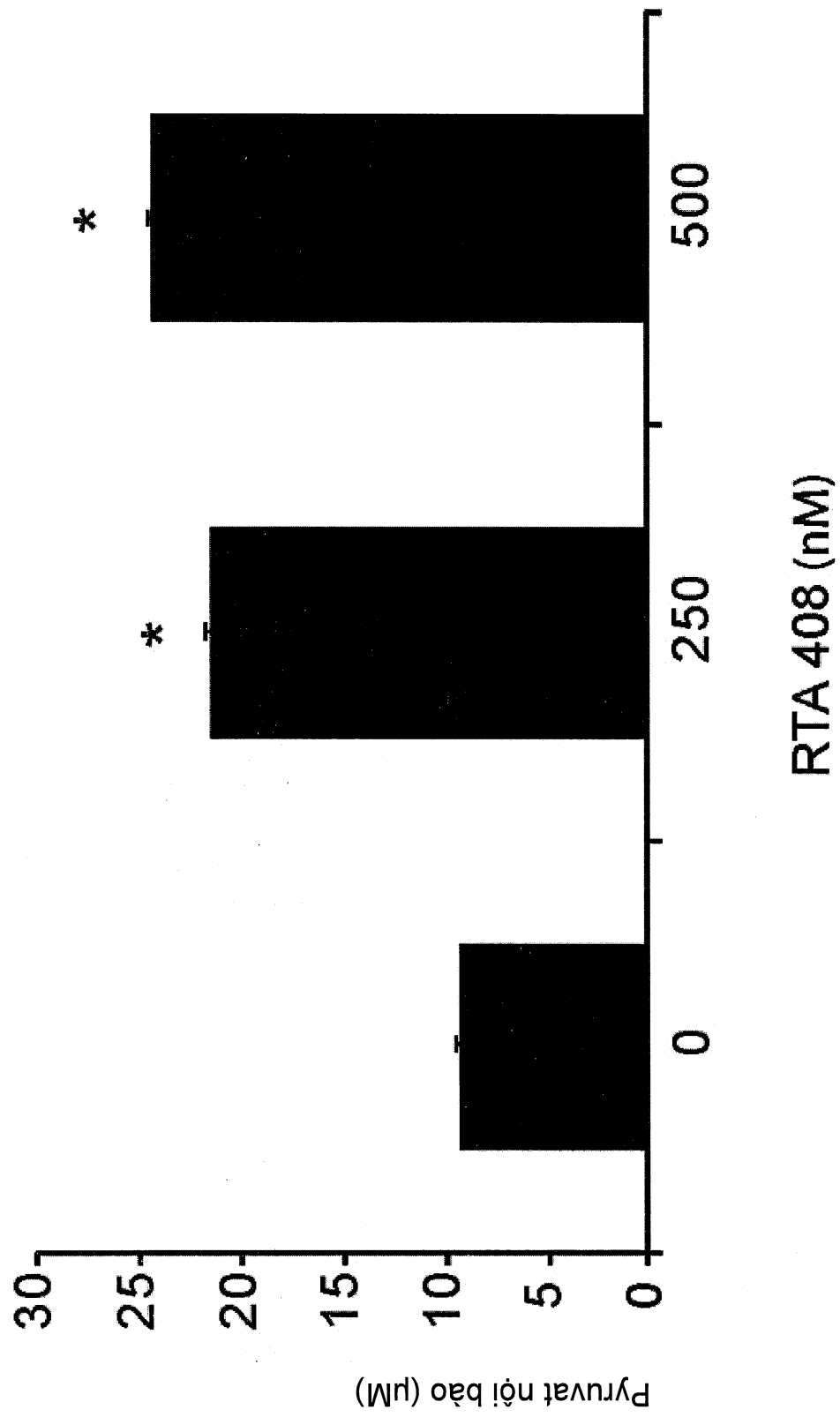


FIG.13

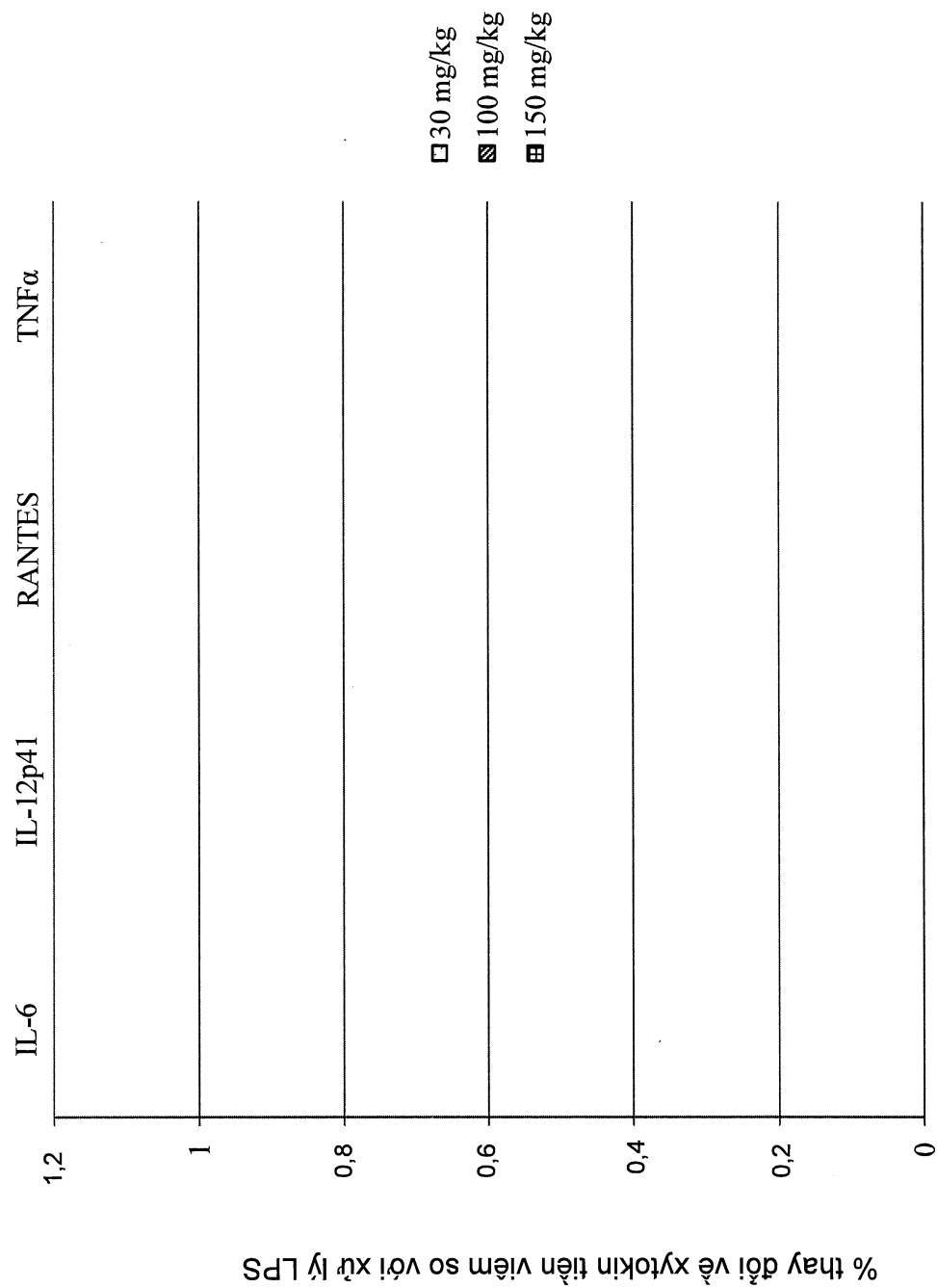


FIG.14

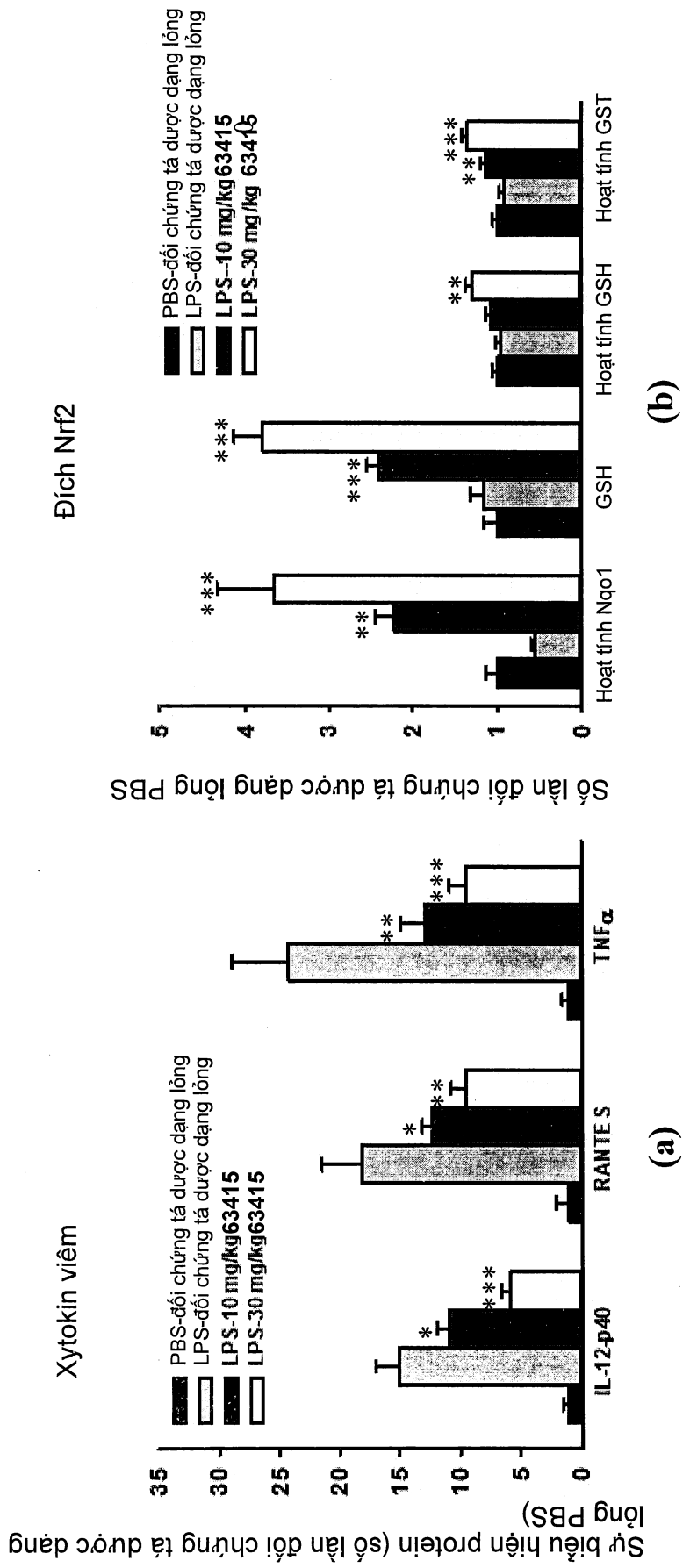
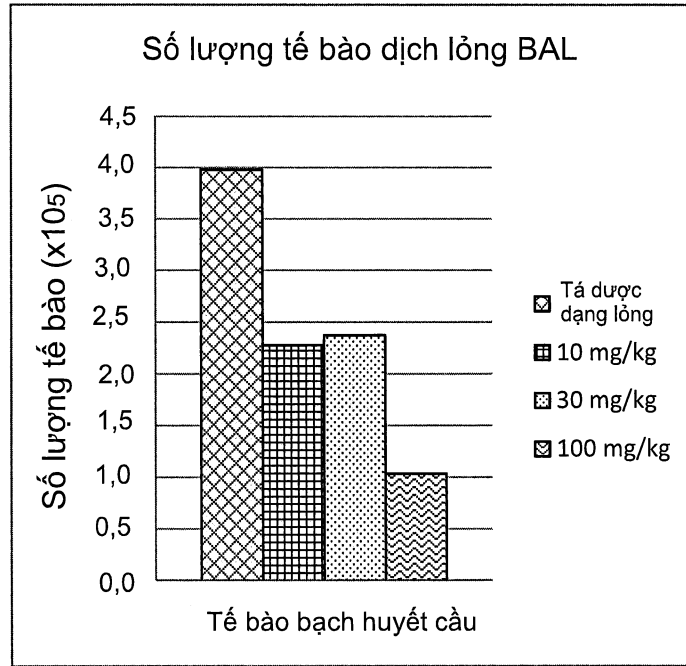
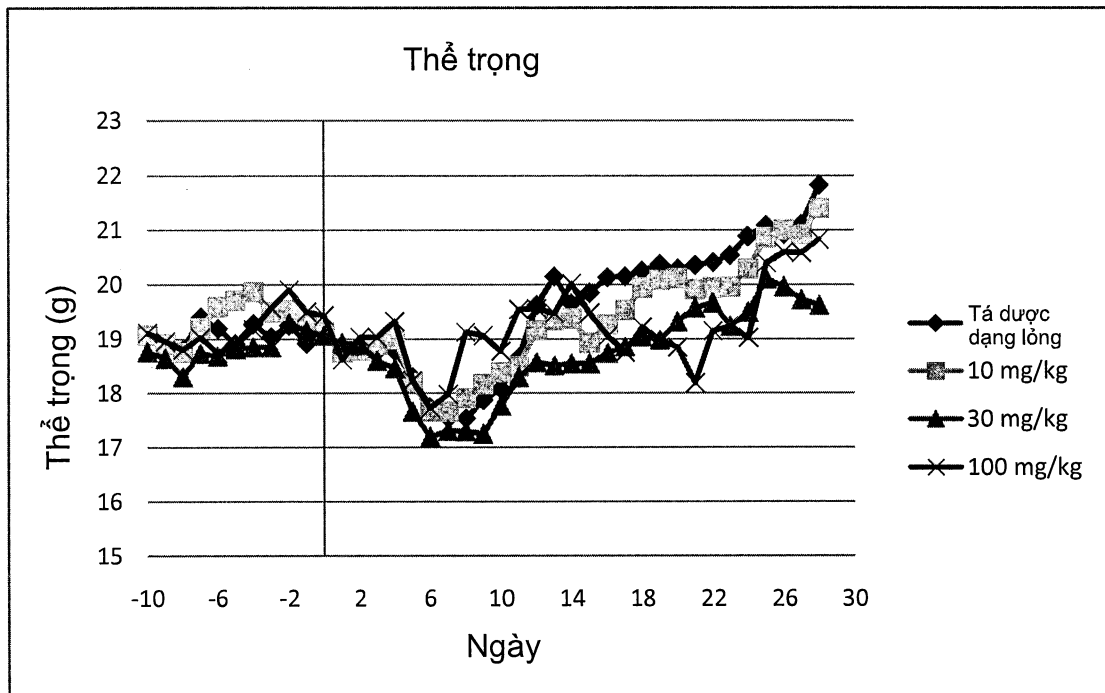


FIG.15a và 15b



(a)



(b)

FIG.16a và 16b

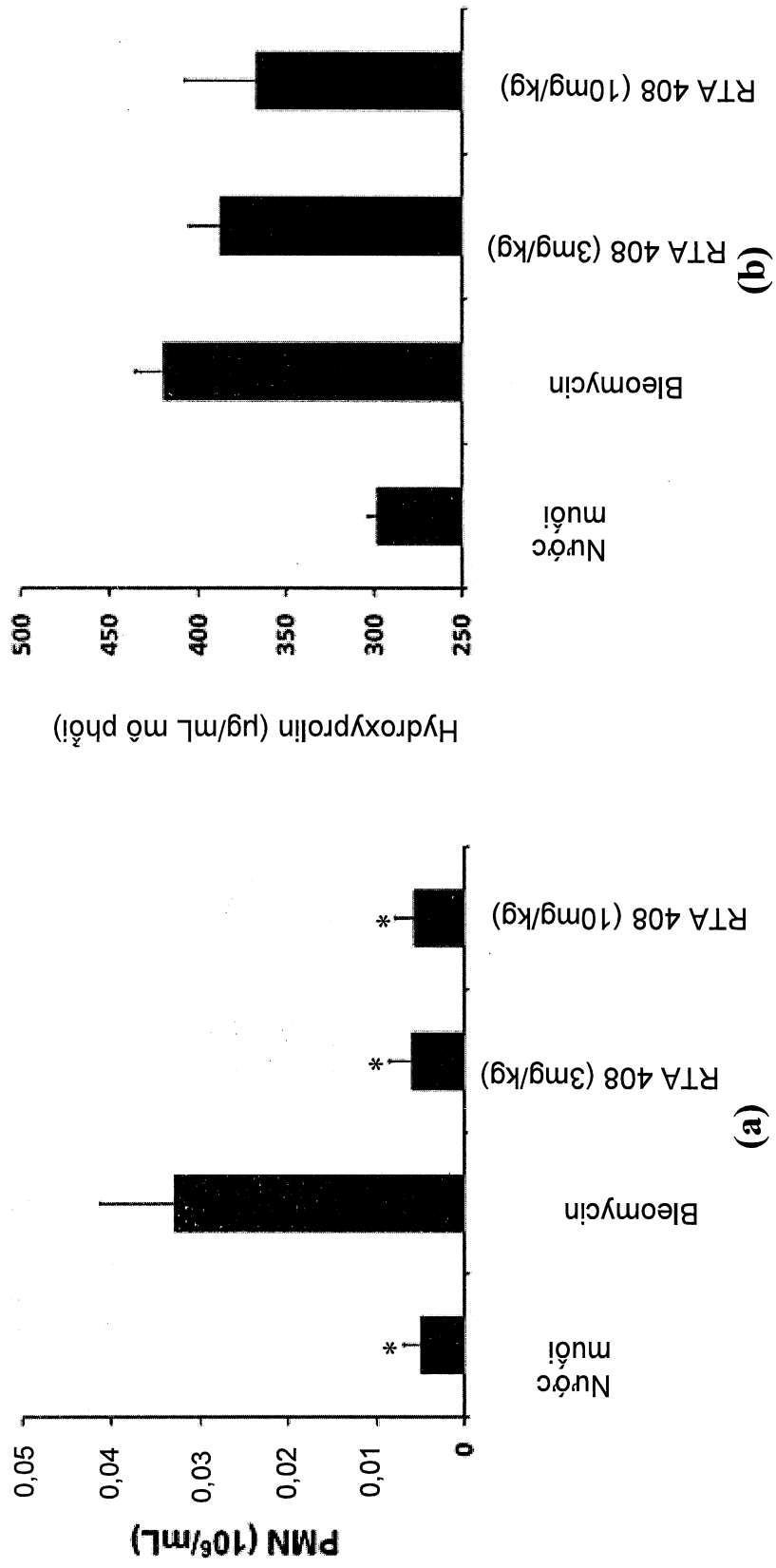


FIG.17a và 17b

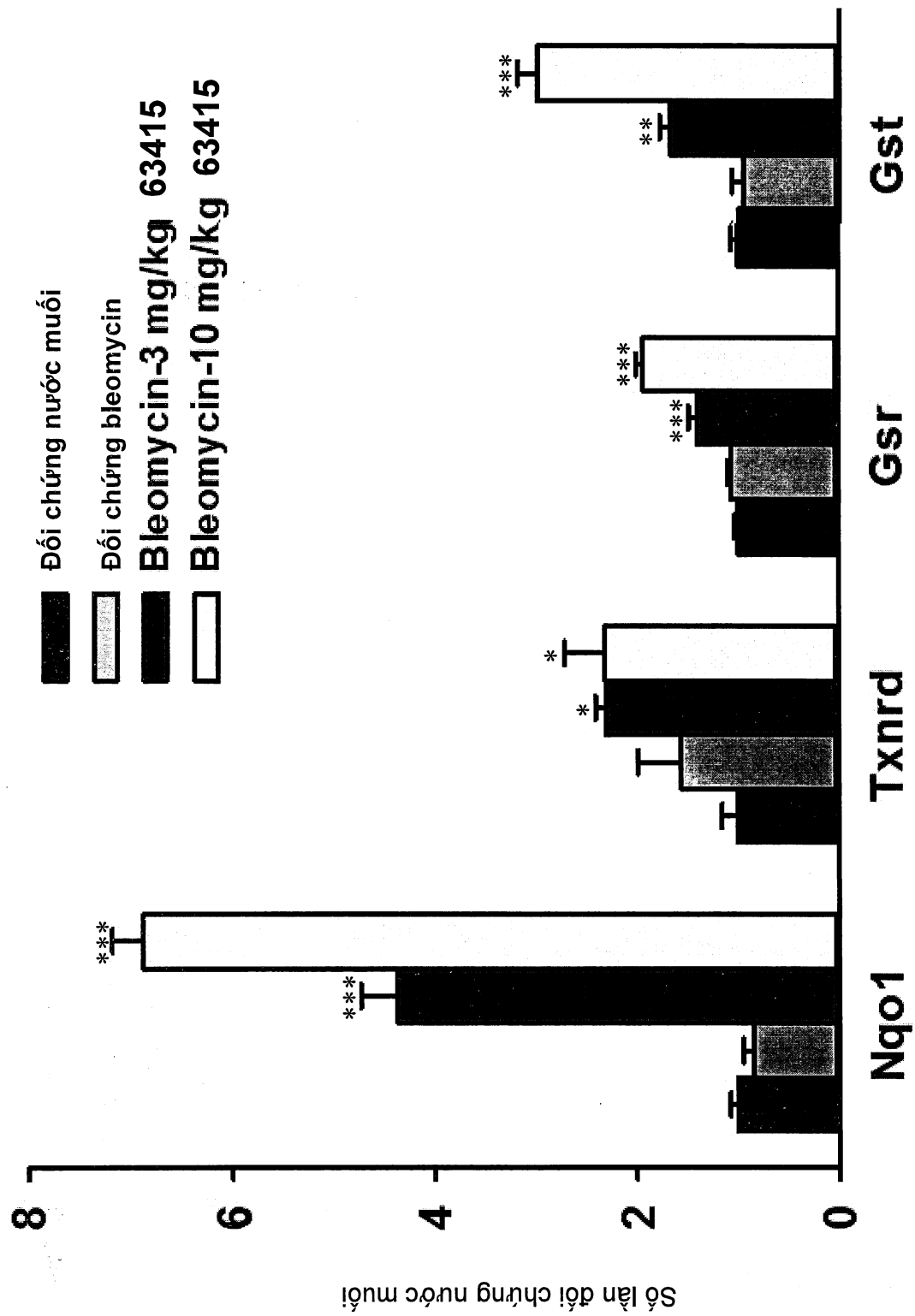


FIG.18

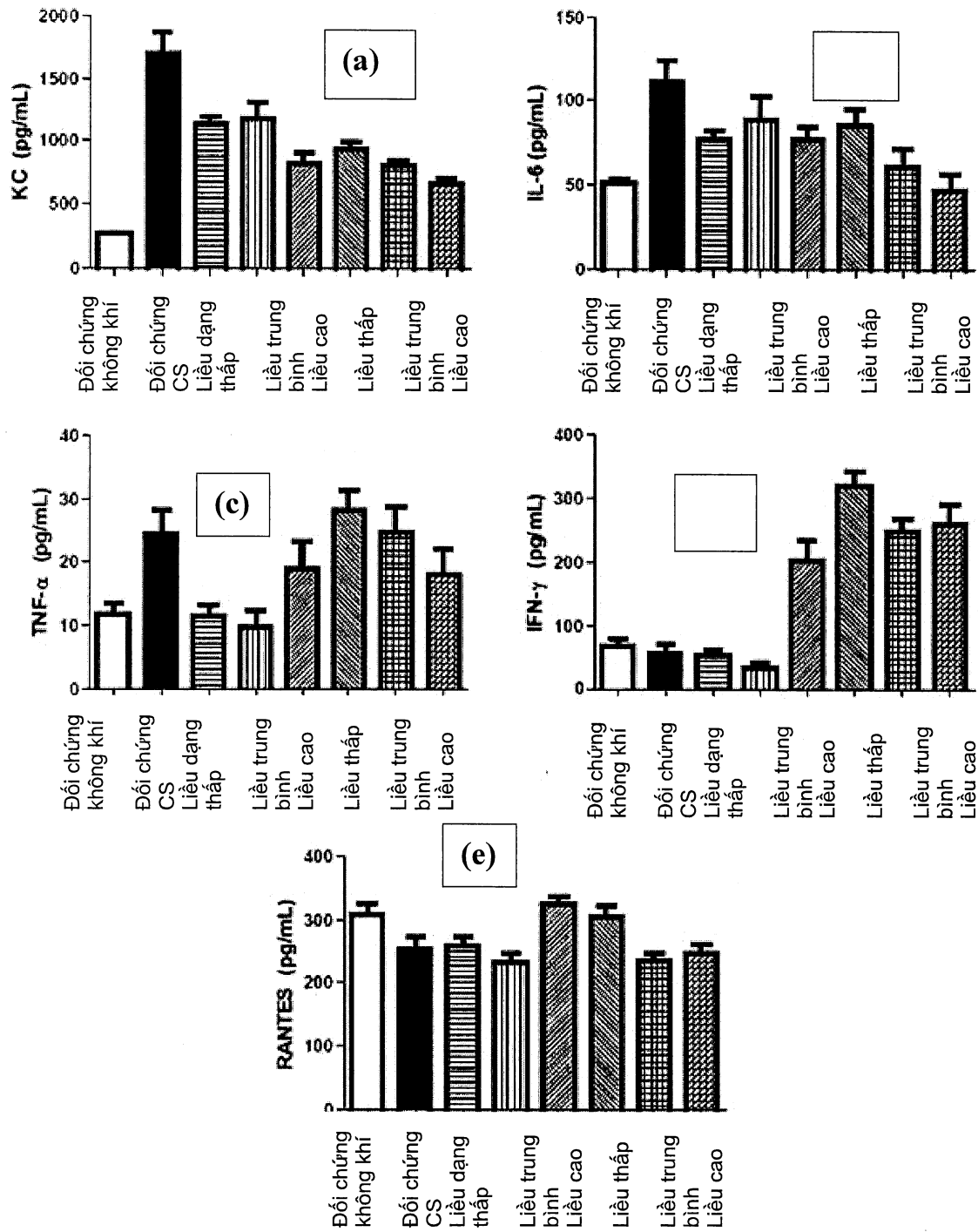


FIG.19a đến 19e

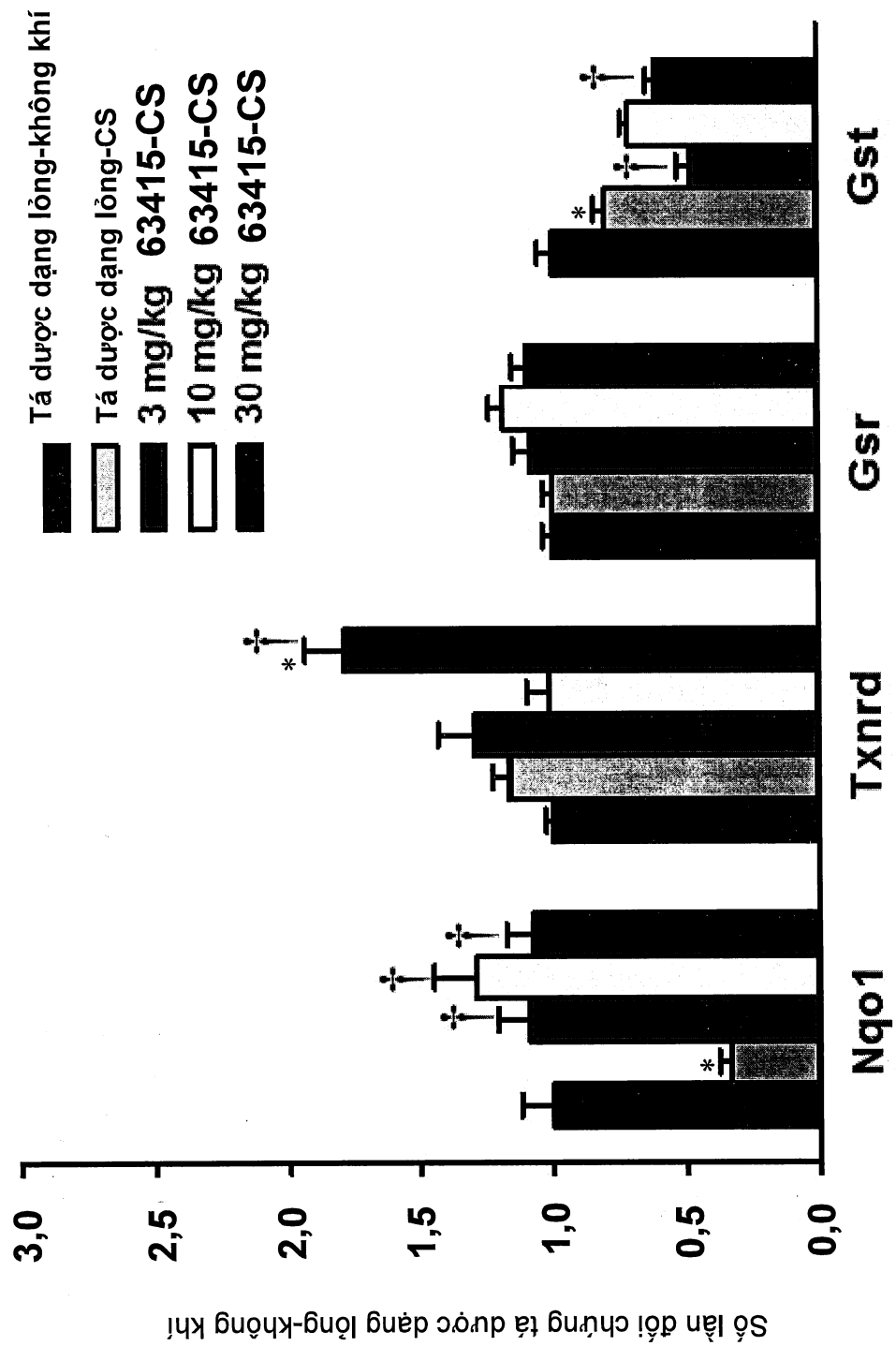
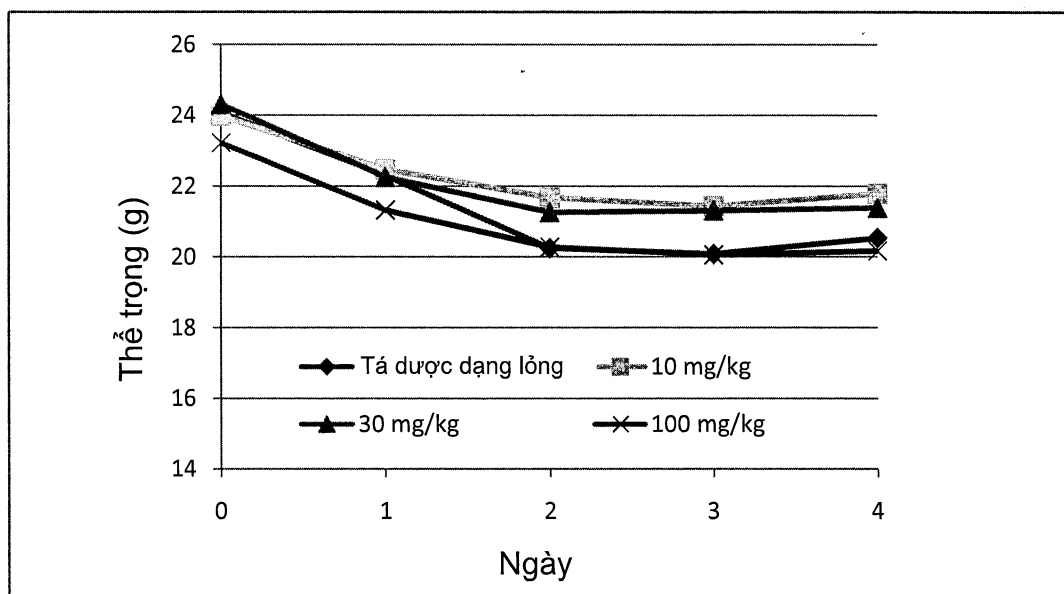


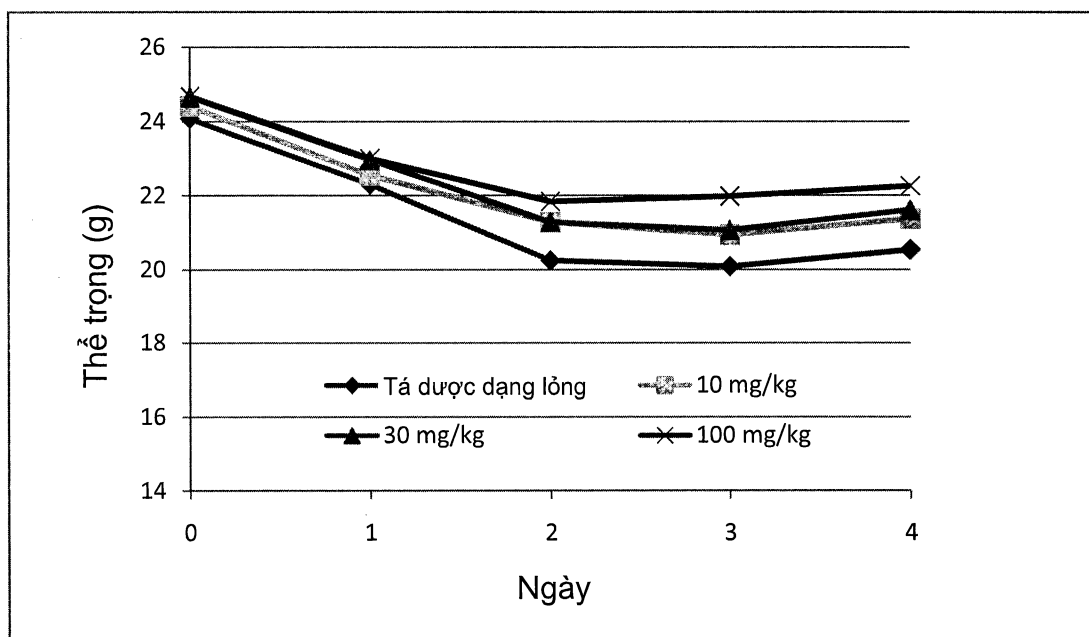
FIG.20

LPS hệ thống: Thử trọng: 63415



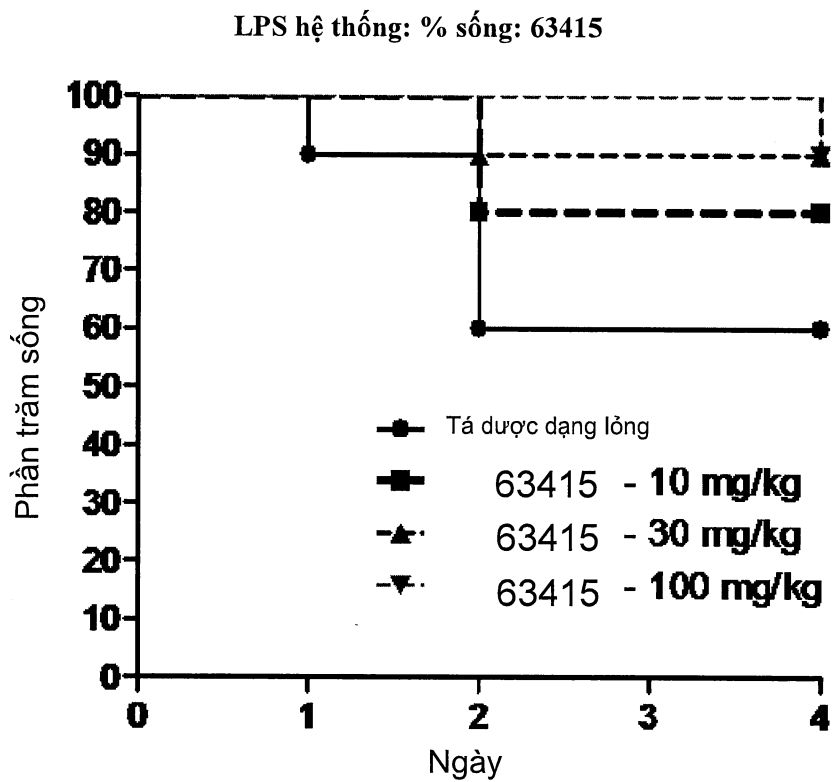
(a)

LPS hệ thống: Thử trọng: RTA 405

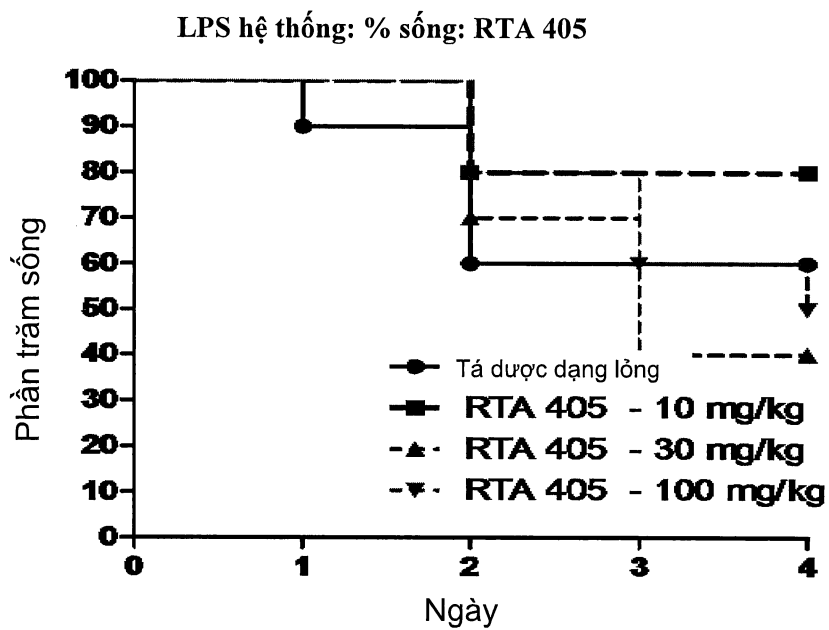


(b)

FIG.21a và 12b



(c)



(d)

FIG.21c và 21d

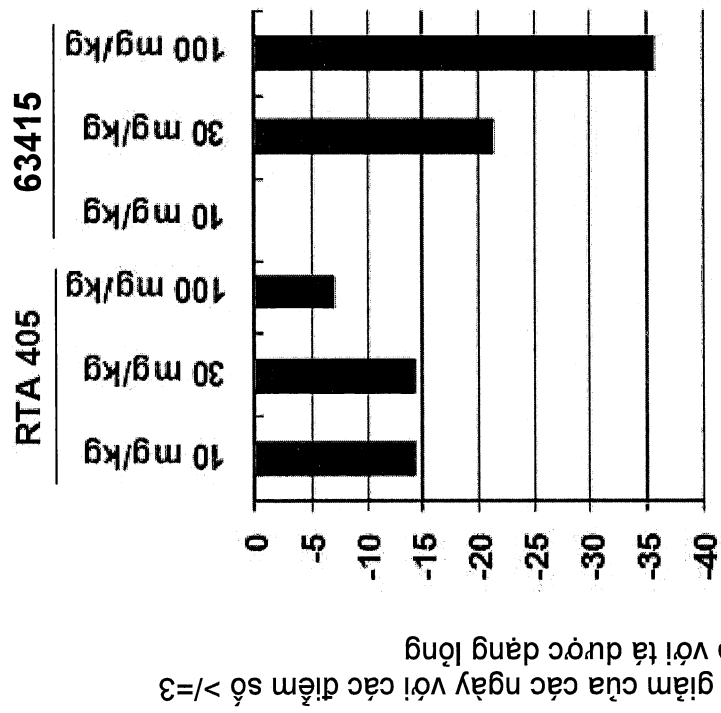


FIG.22

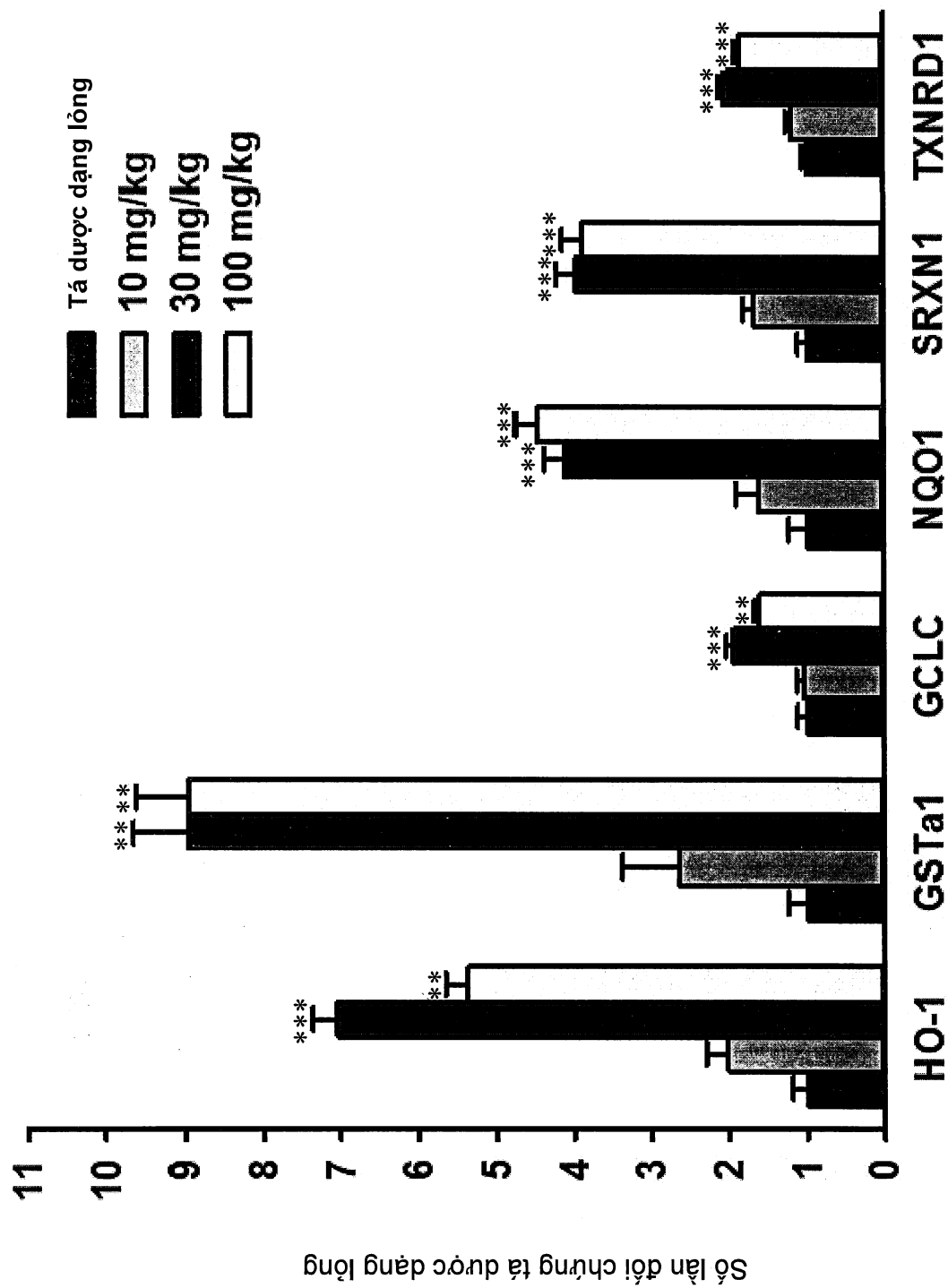
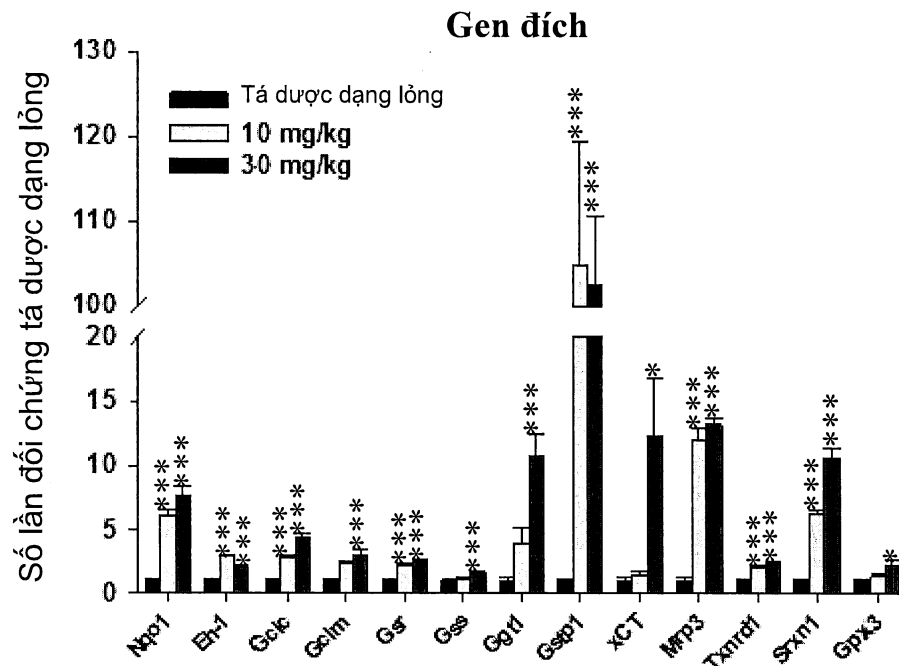
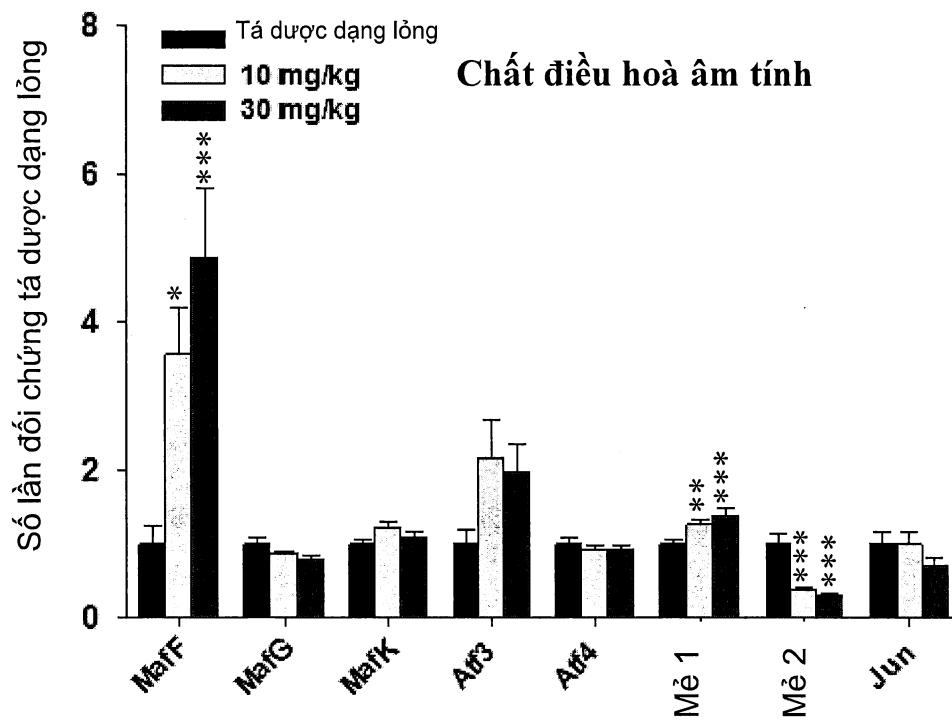


FIG.23

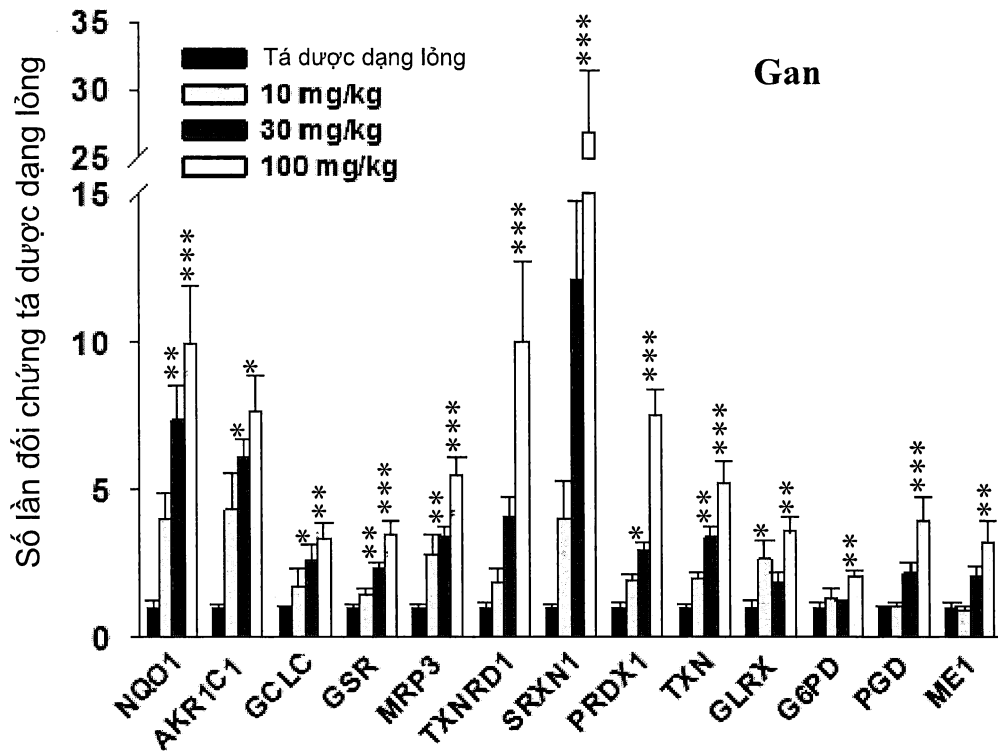


(a)

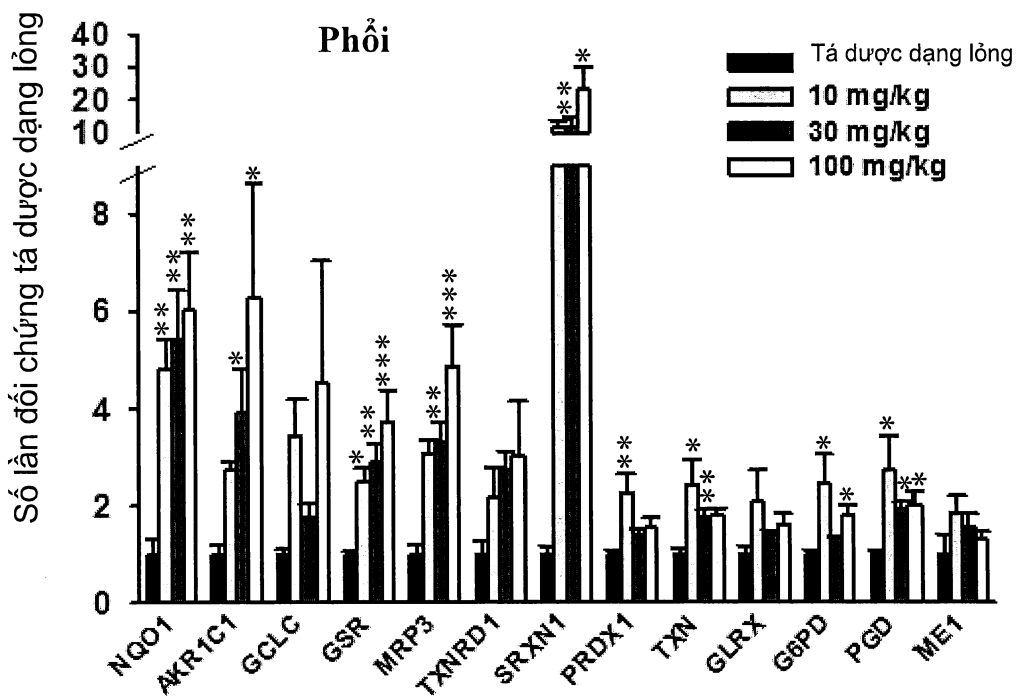


(b)

FIG.24a và 24b

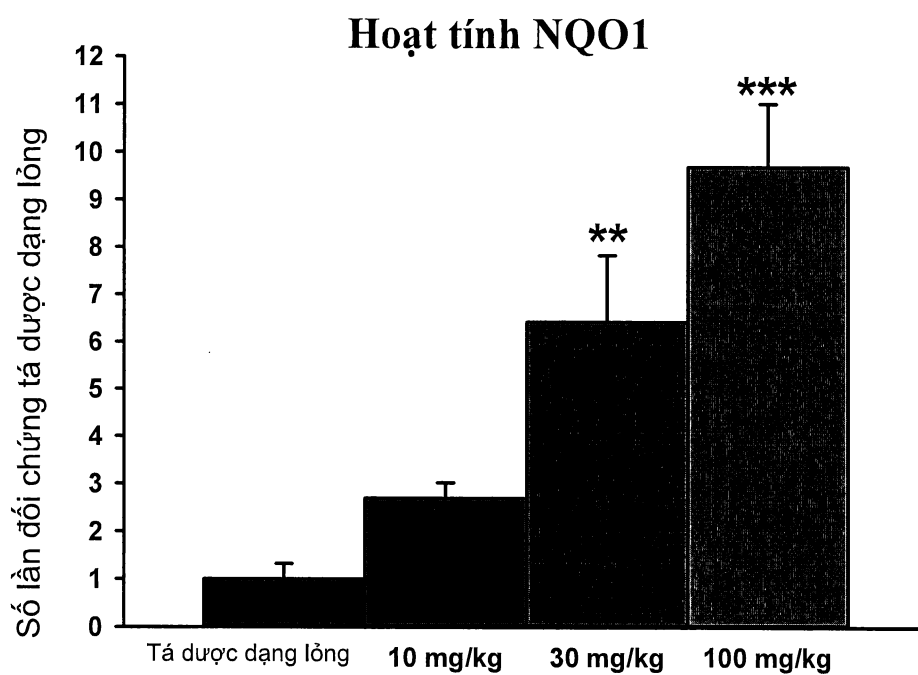


(a)

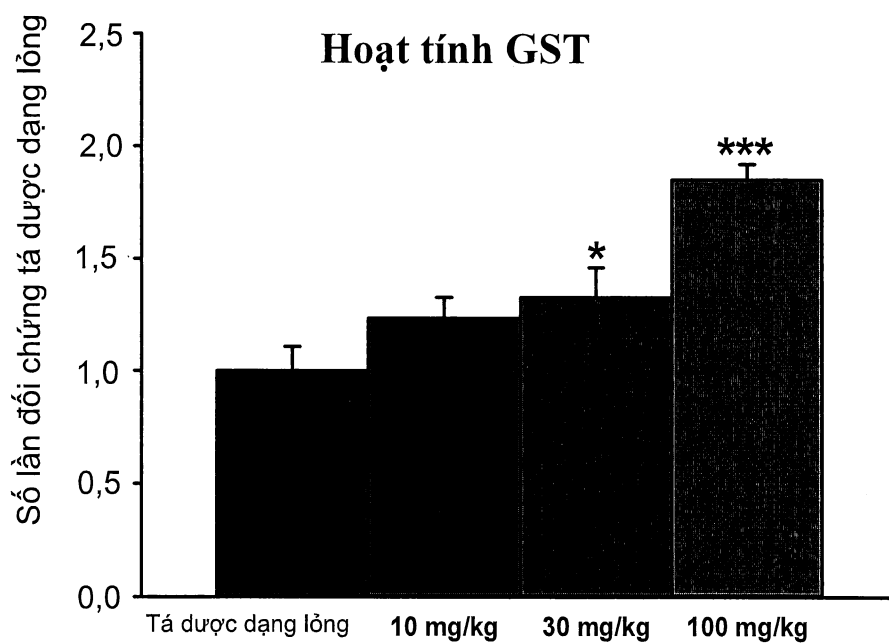


(b)

FIG.25a và 25b

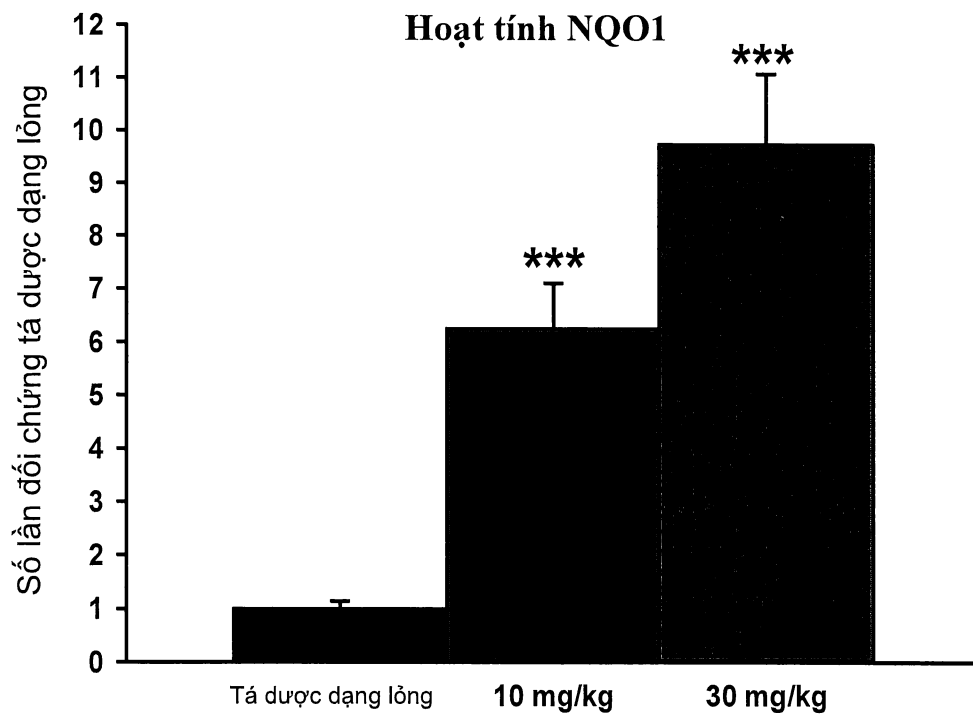


(a)

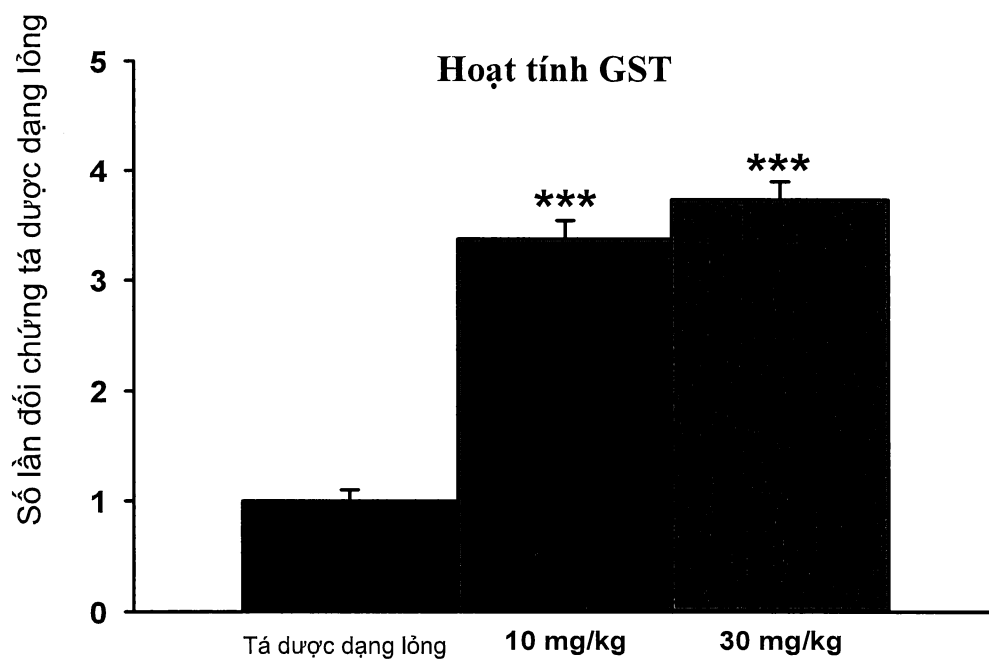


(b)

FIG.26a và 26b

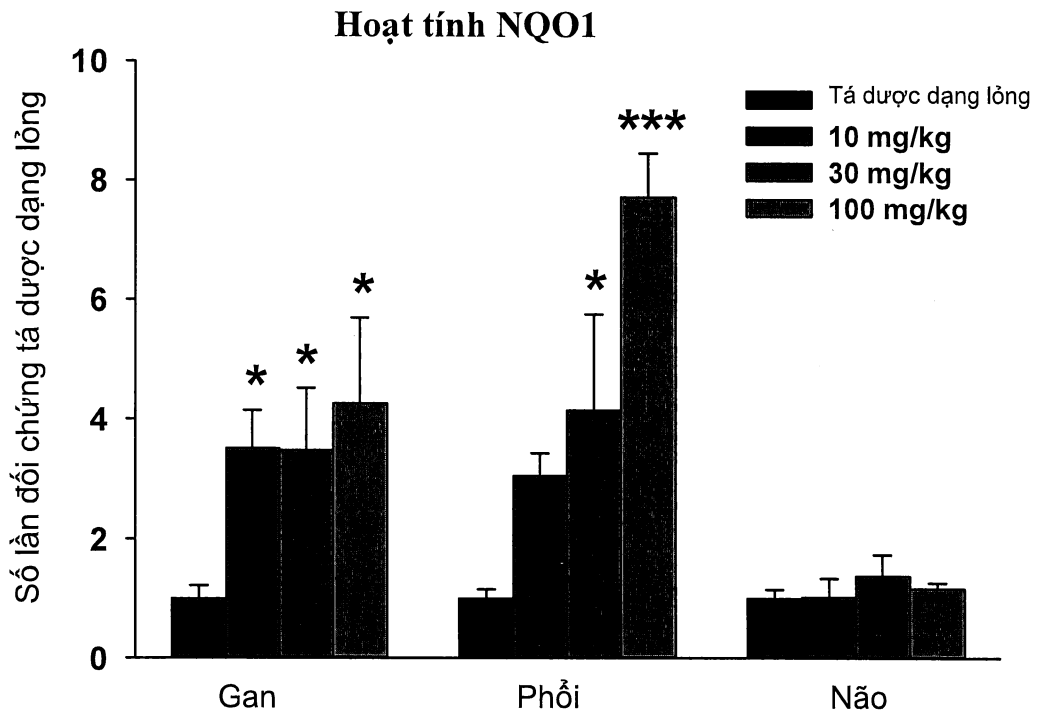


(a)

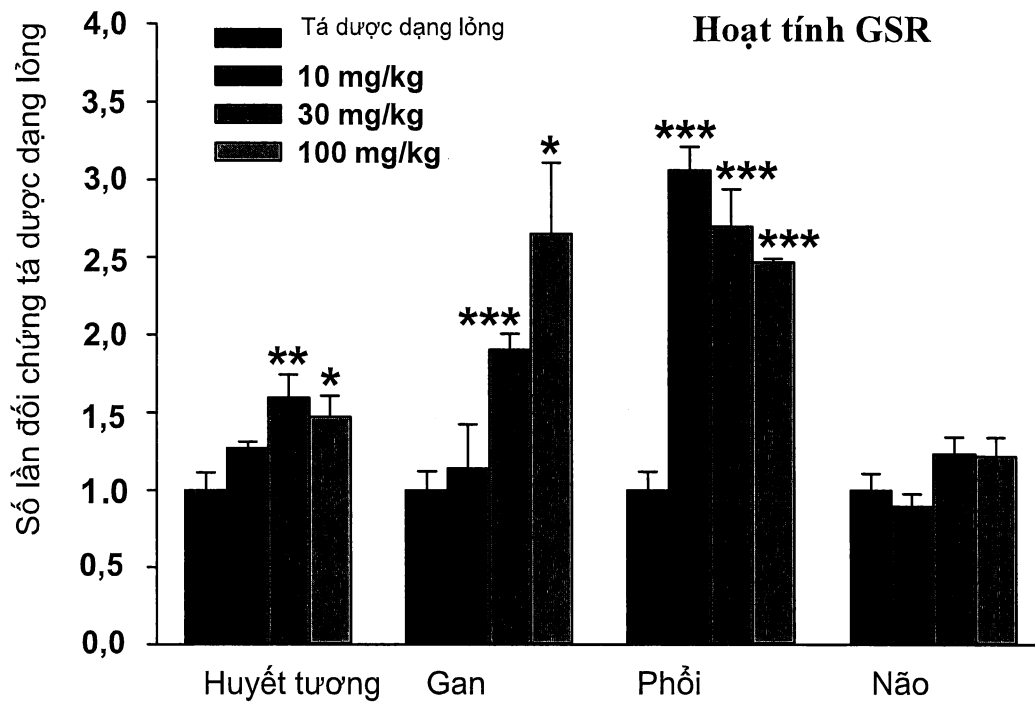


(b)

FIG.27a và 27b

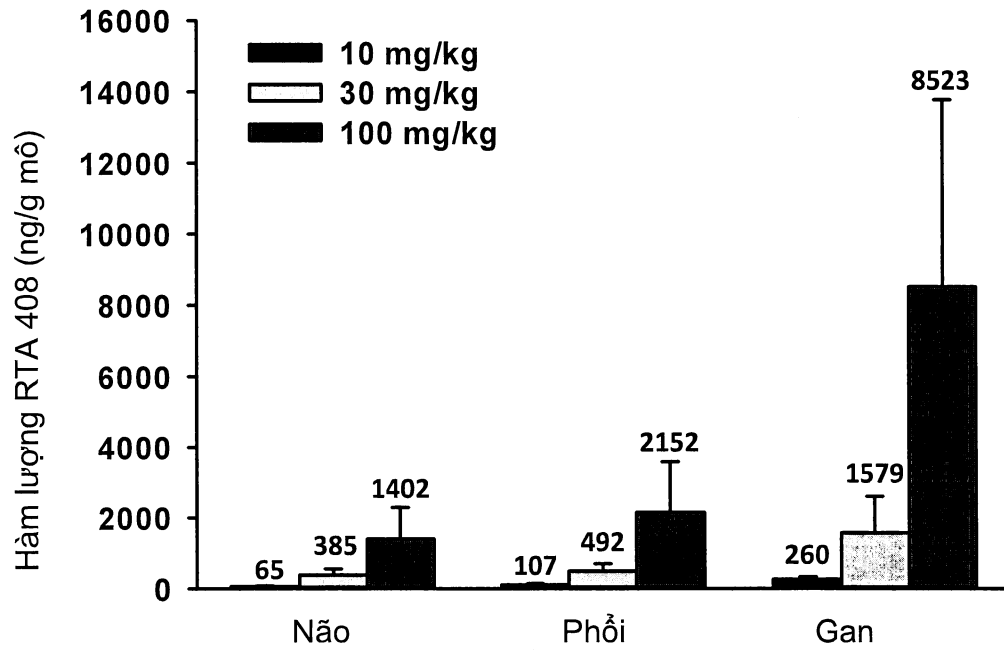


(a)

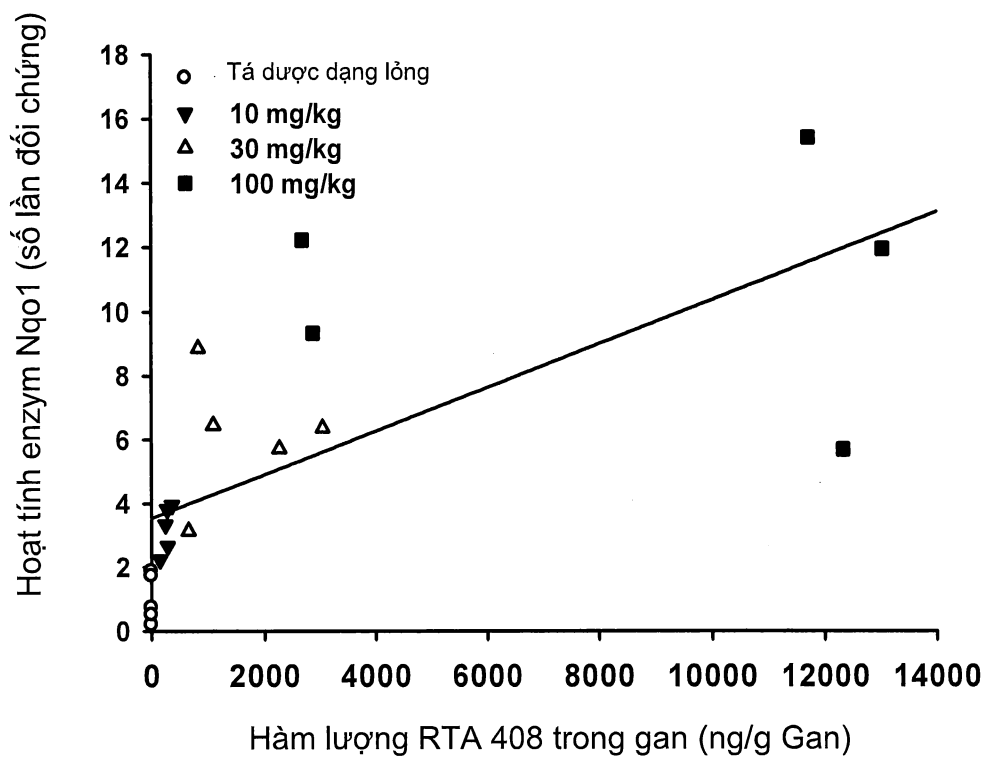


(b)

FIG.28a và 28b

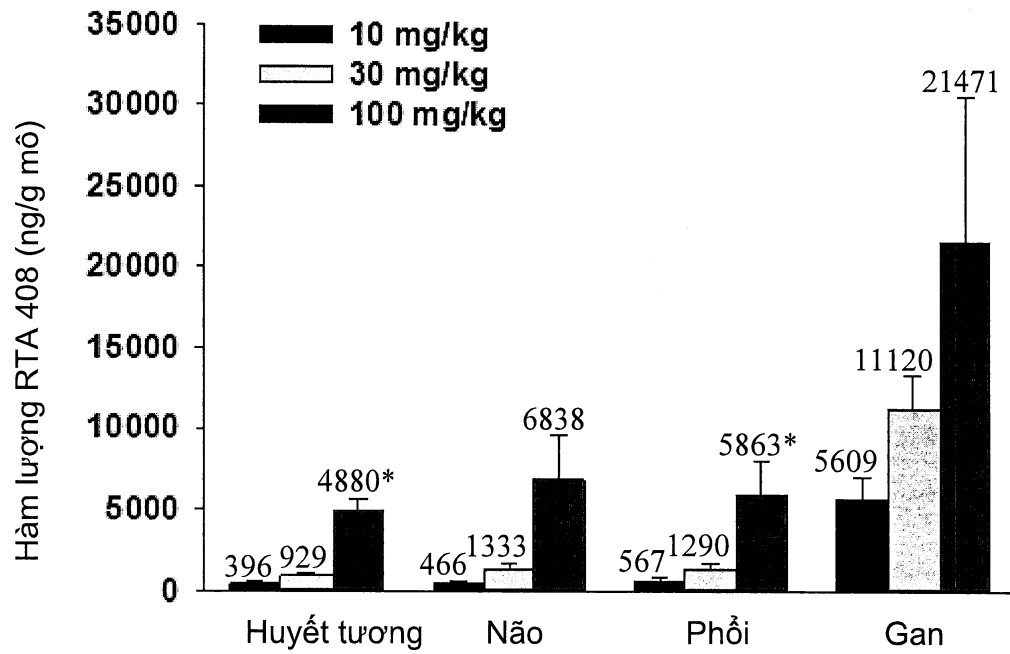


(a)

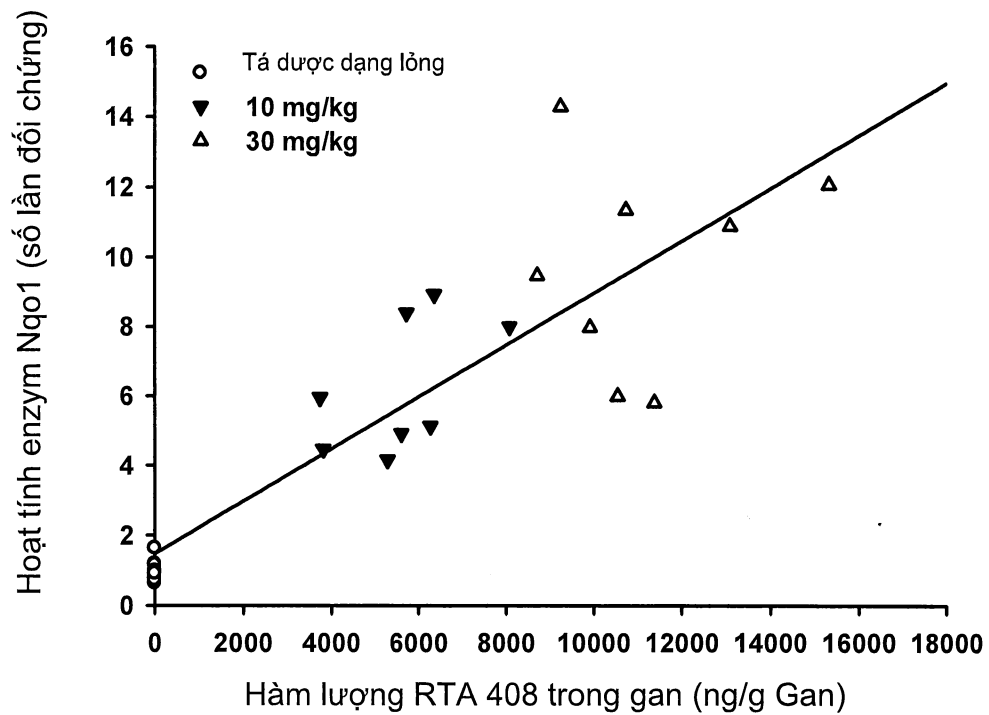


(b)

FIG.29a và 29b

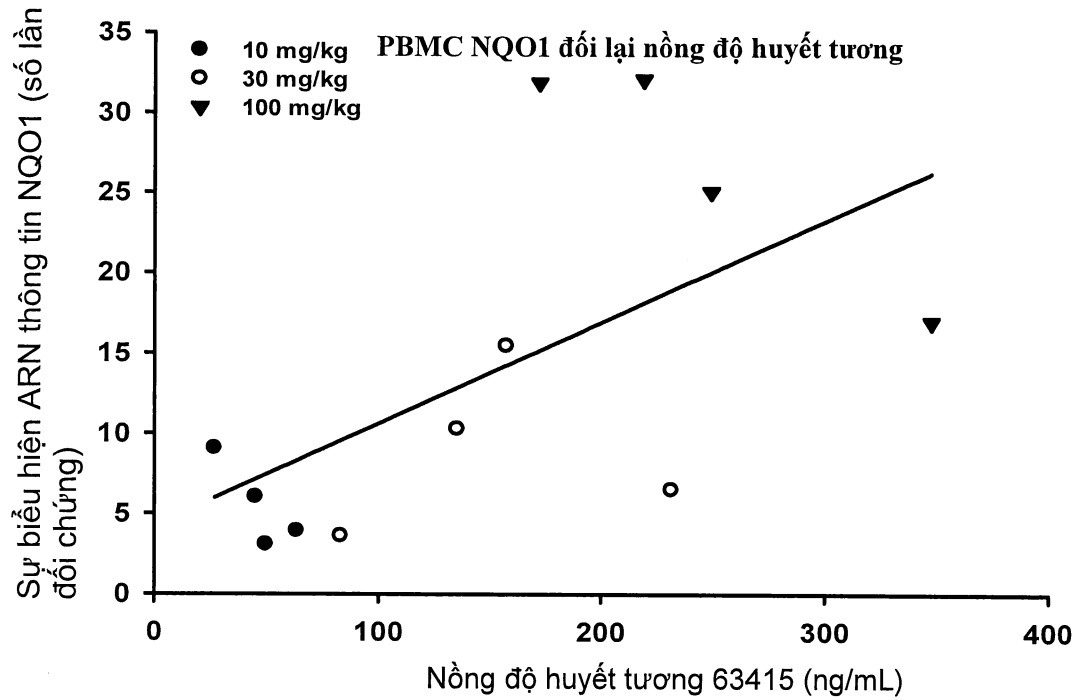


(a)

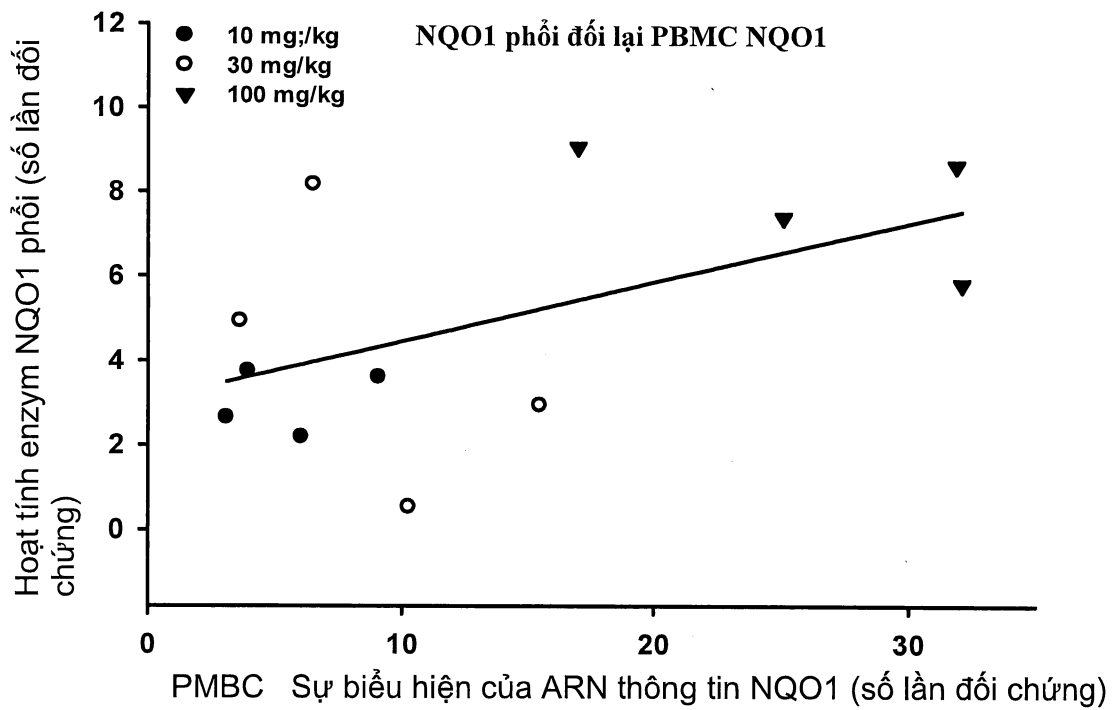


(b)

FIG.30a và 30b



(a)



(b)

FIG.31a và 31b

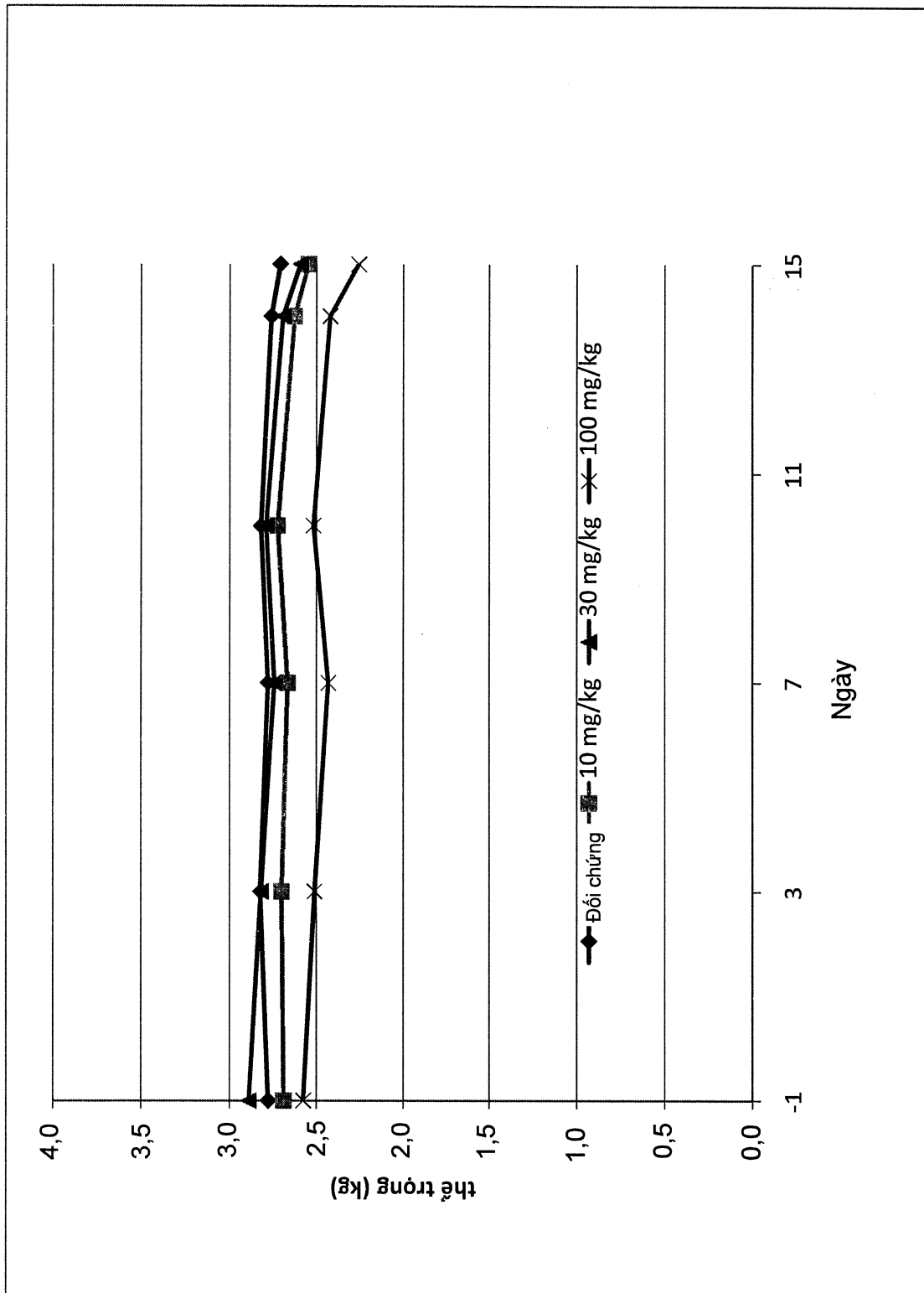


FIG. 32

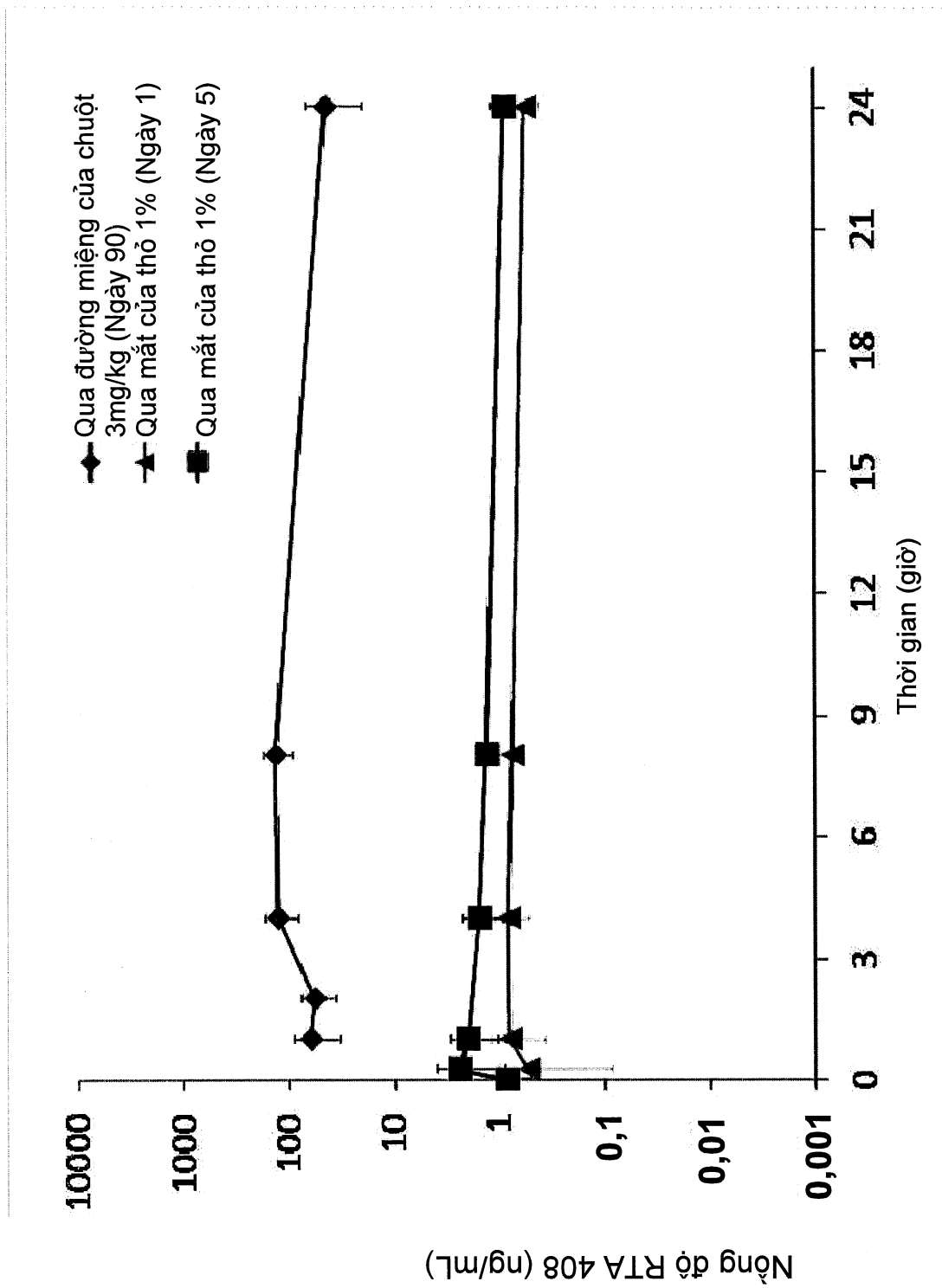
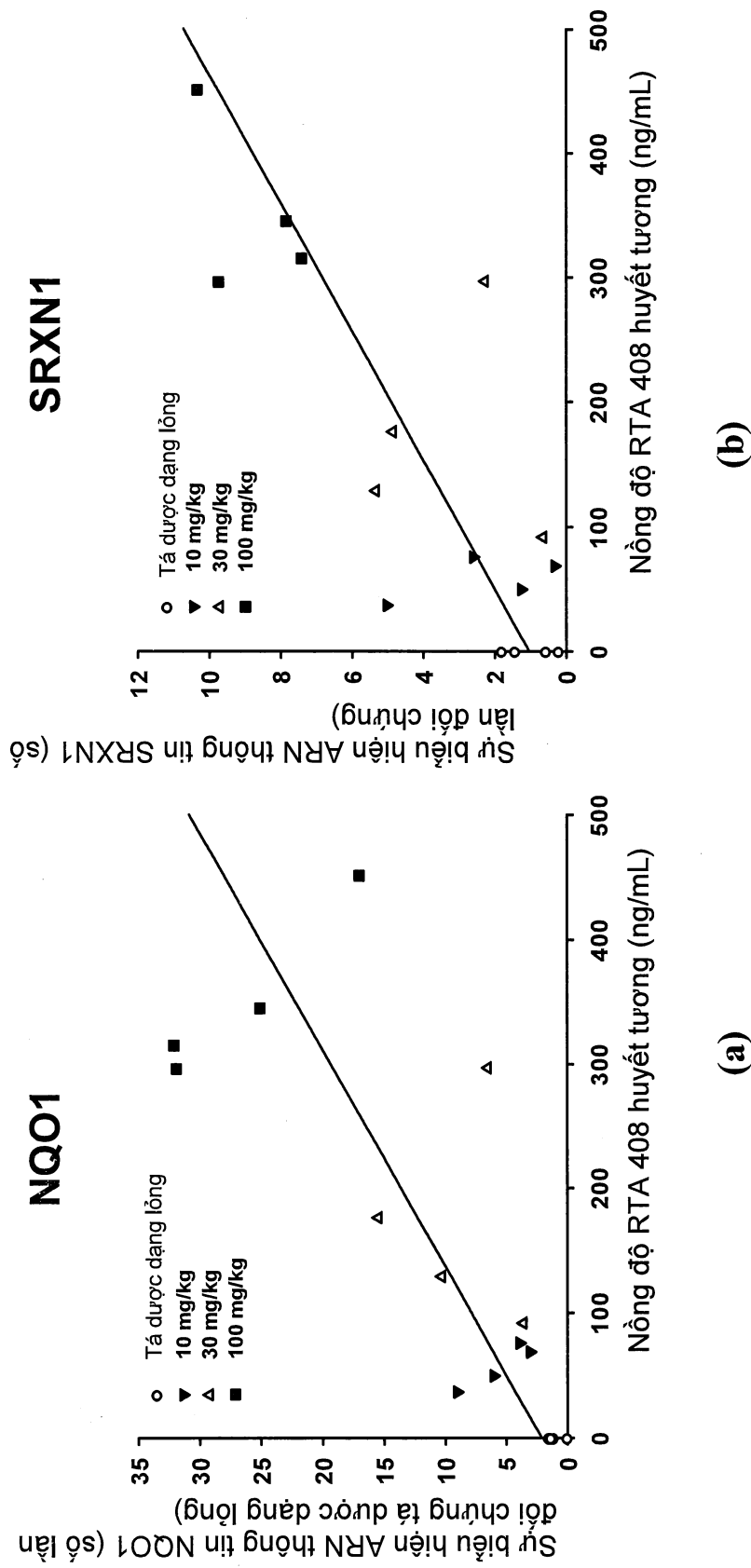


FIG. 33



Hiệu quả của RTA 408 đối với sự mắc phải chứng viêm da cấp độ 3

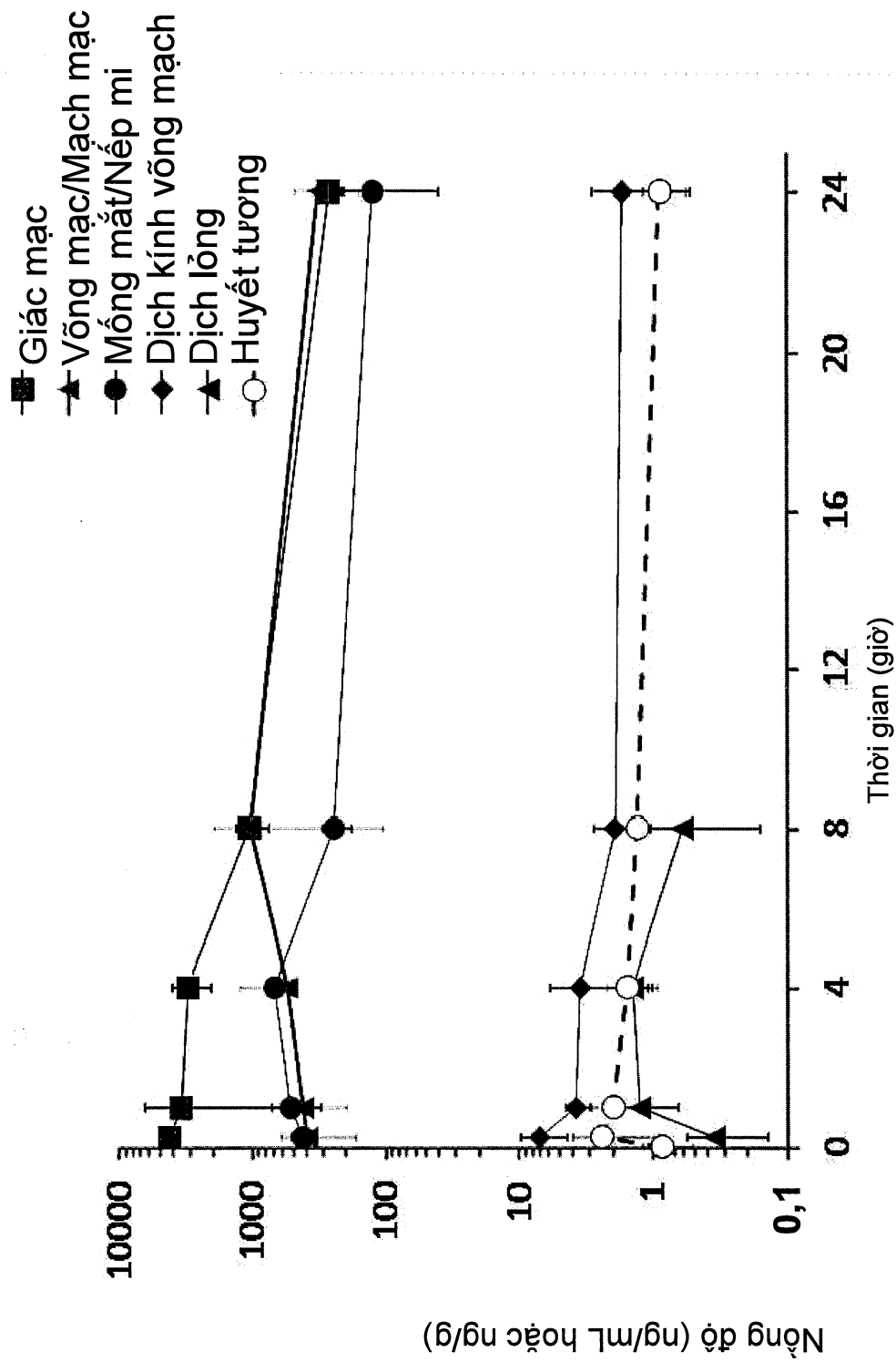


FIG. 35

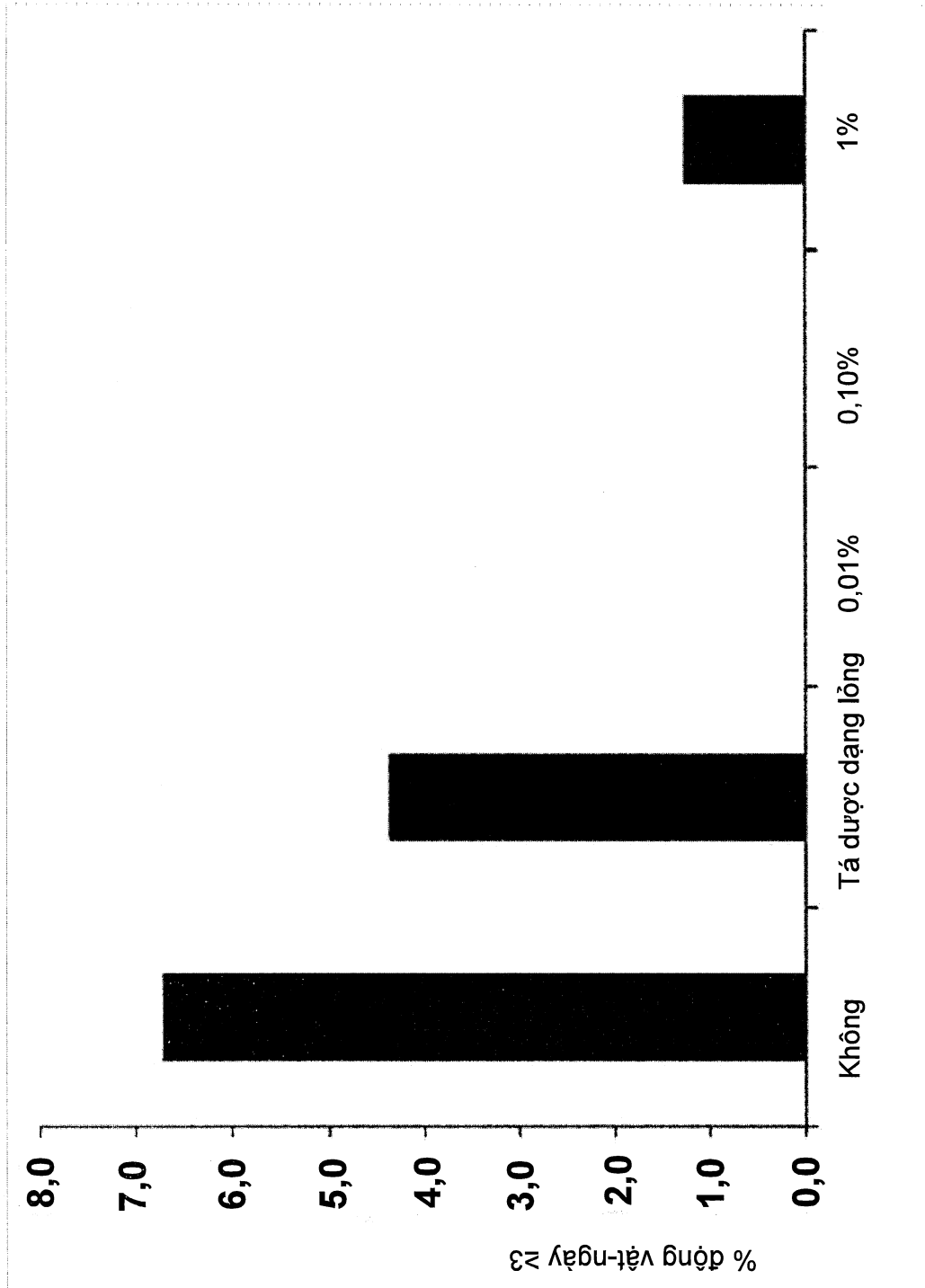


FIG. 36

Tác dụng của RTA 408 đối với tỷ lệ mắc chứng viêm da cấp độ 2 đến ngày 30

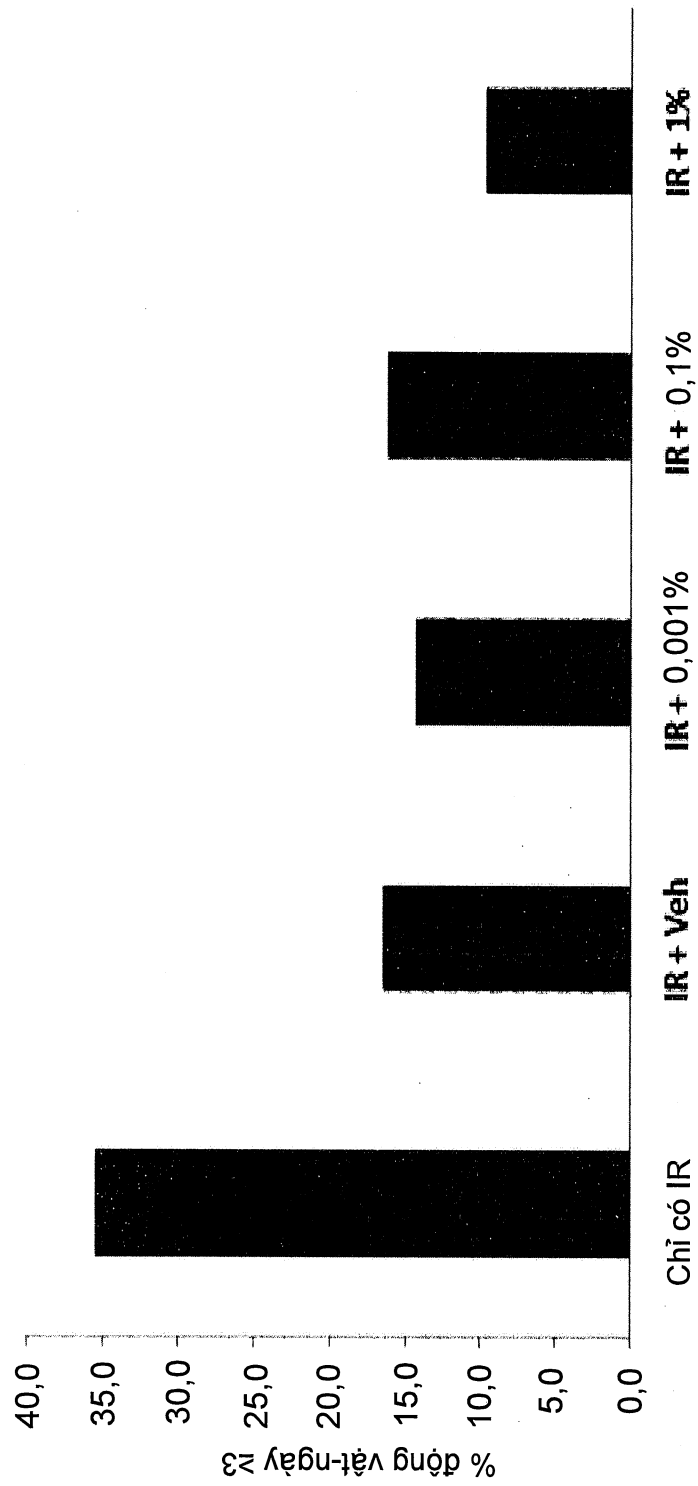


FIG. 37

Tác dụng của RTA 408 đối với tỷ lệ mắc chứng viêm da cấp độ 3 đến ngày 28

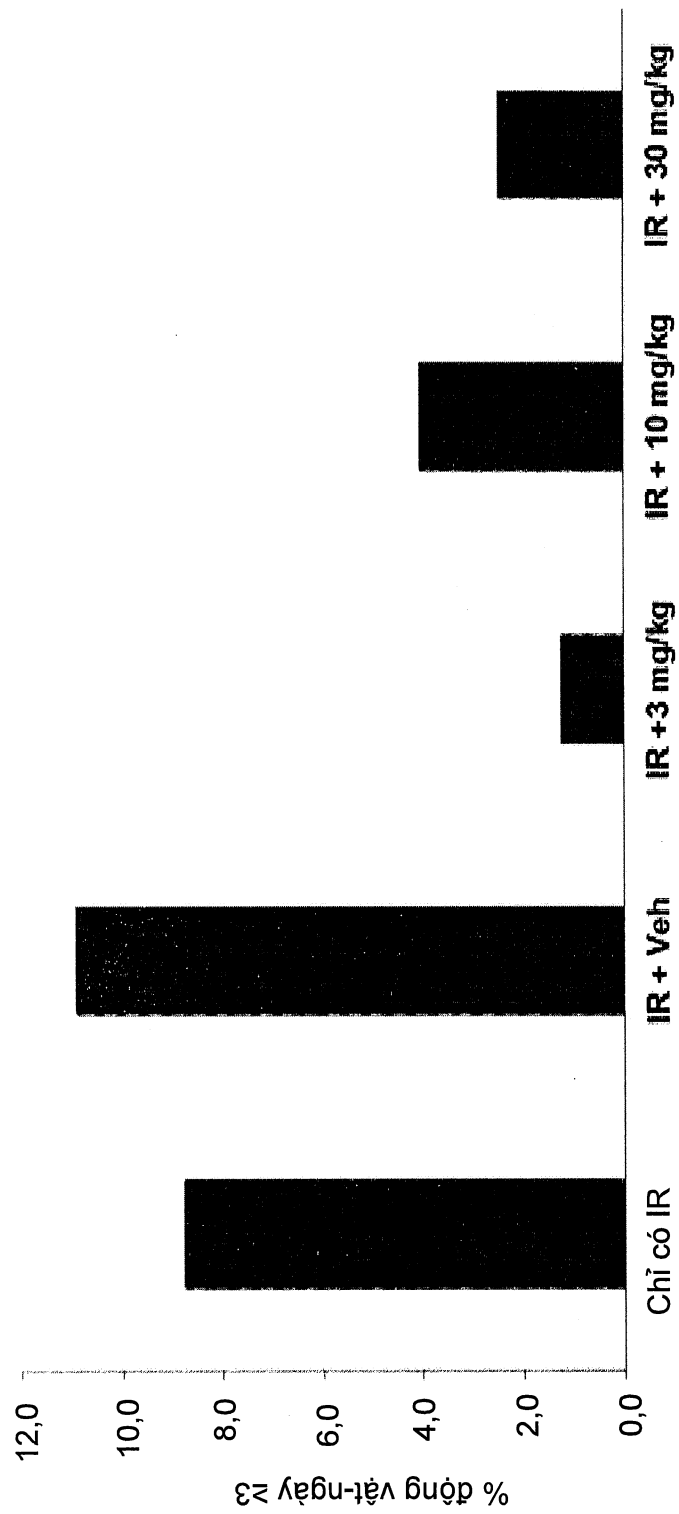
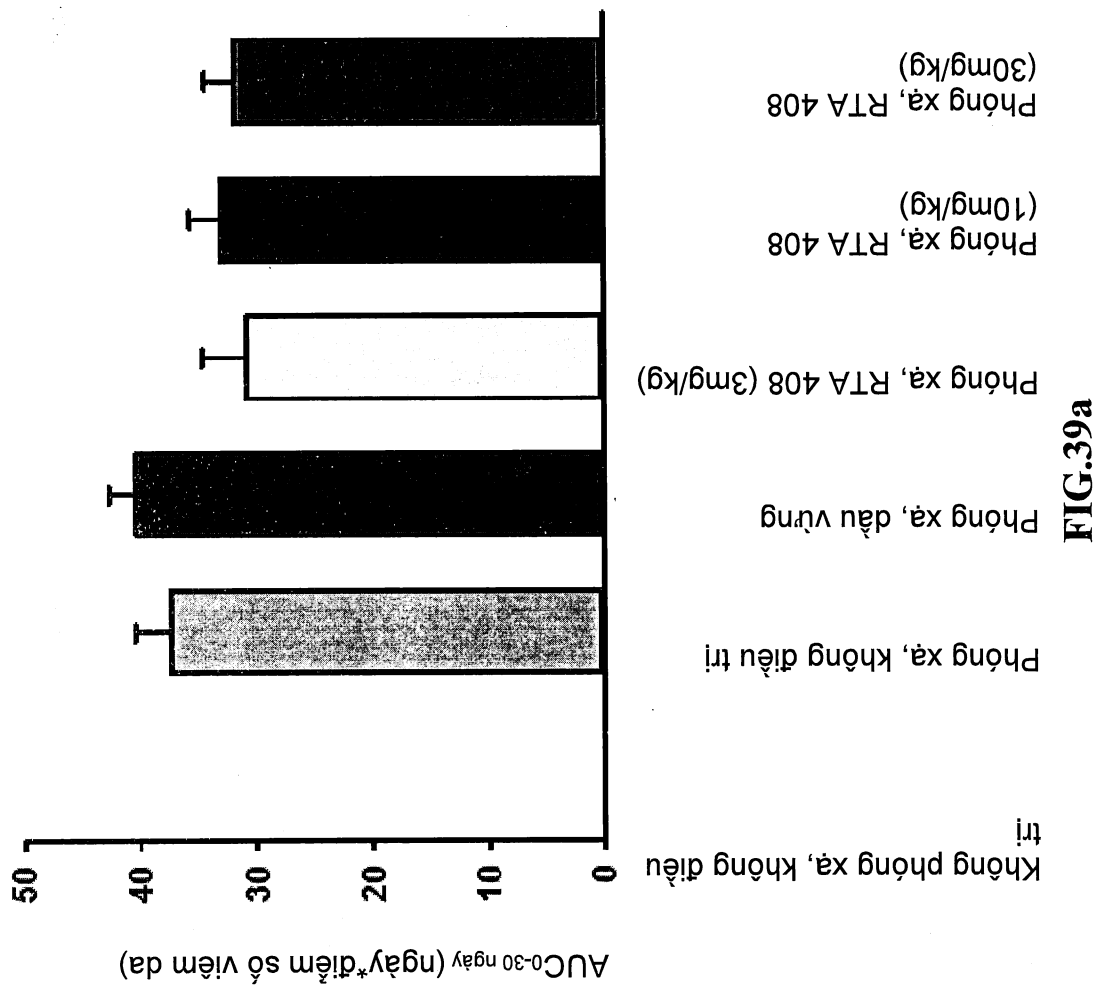
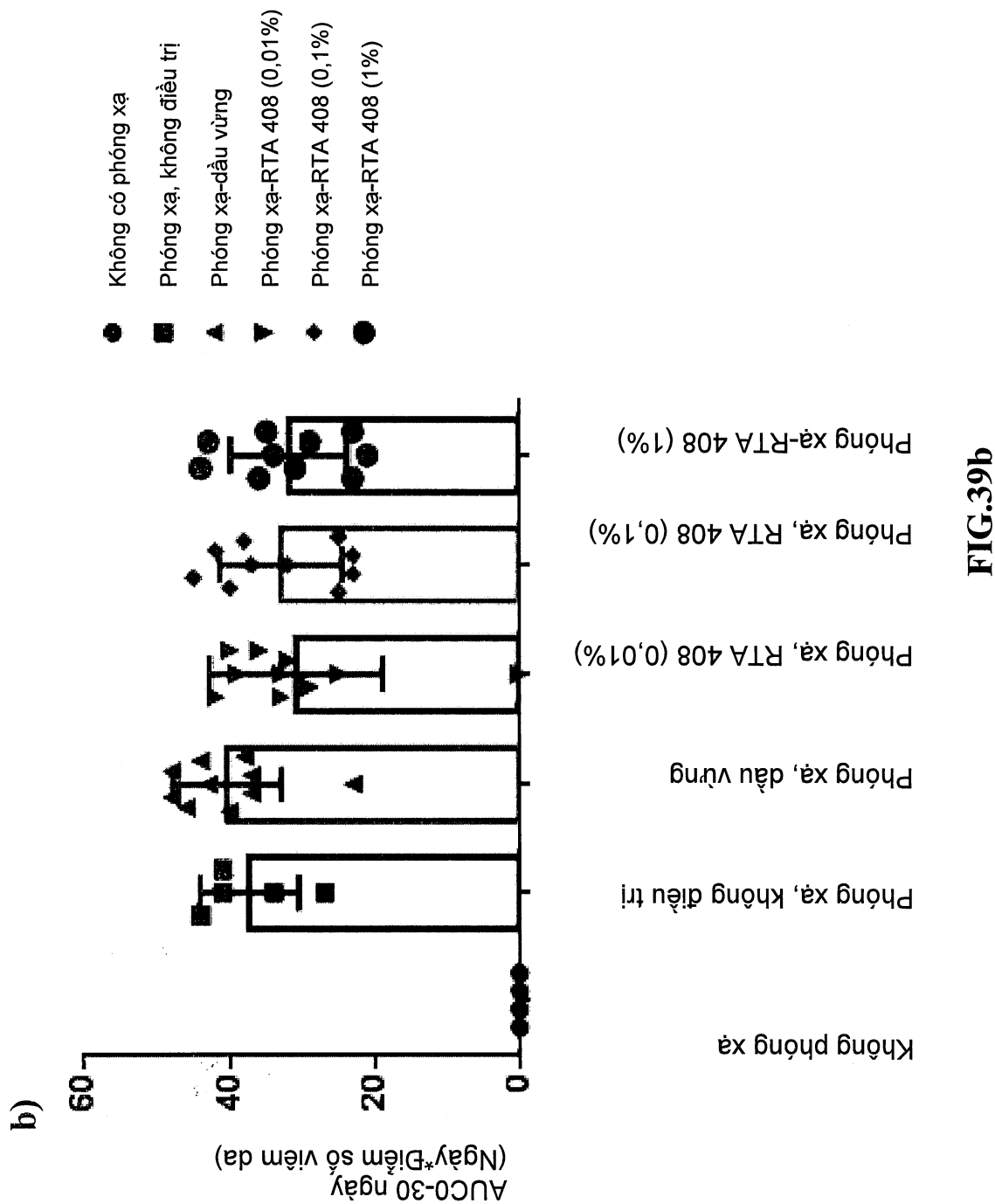


FIG.38





Điểm số trầm trọng viêm da RTA-144-điểm mù thứ nhất

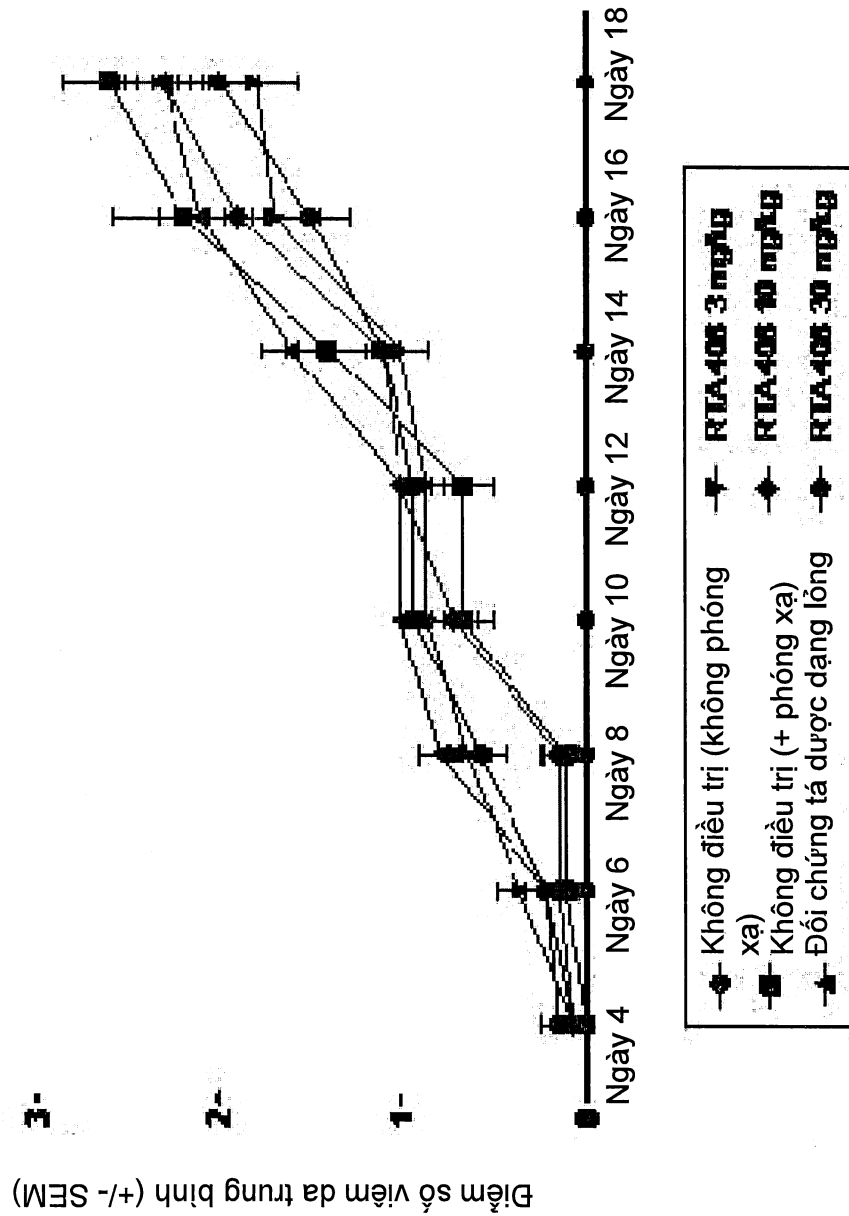


FIG.40

Điểm số viêm da do phóng xạ cấp tính qua đường miệng

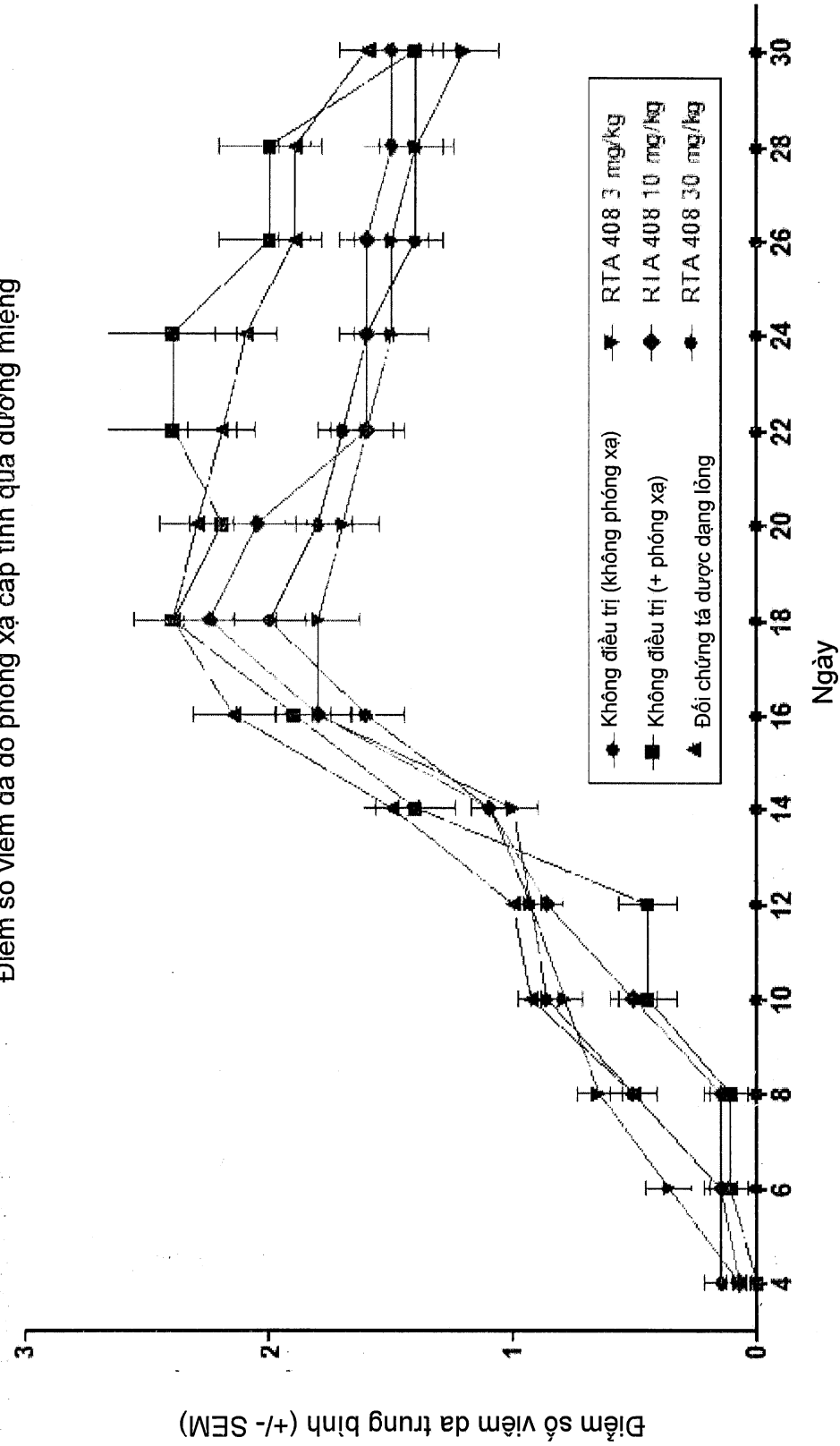


FIG.41

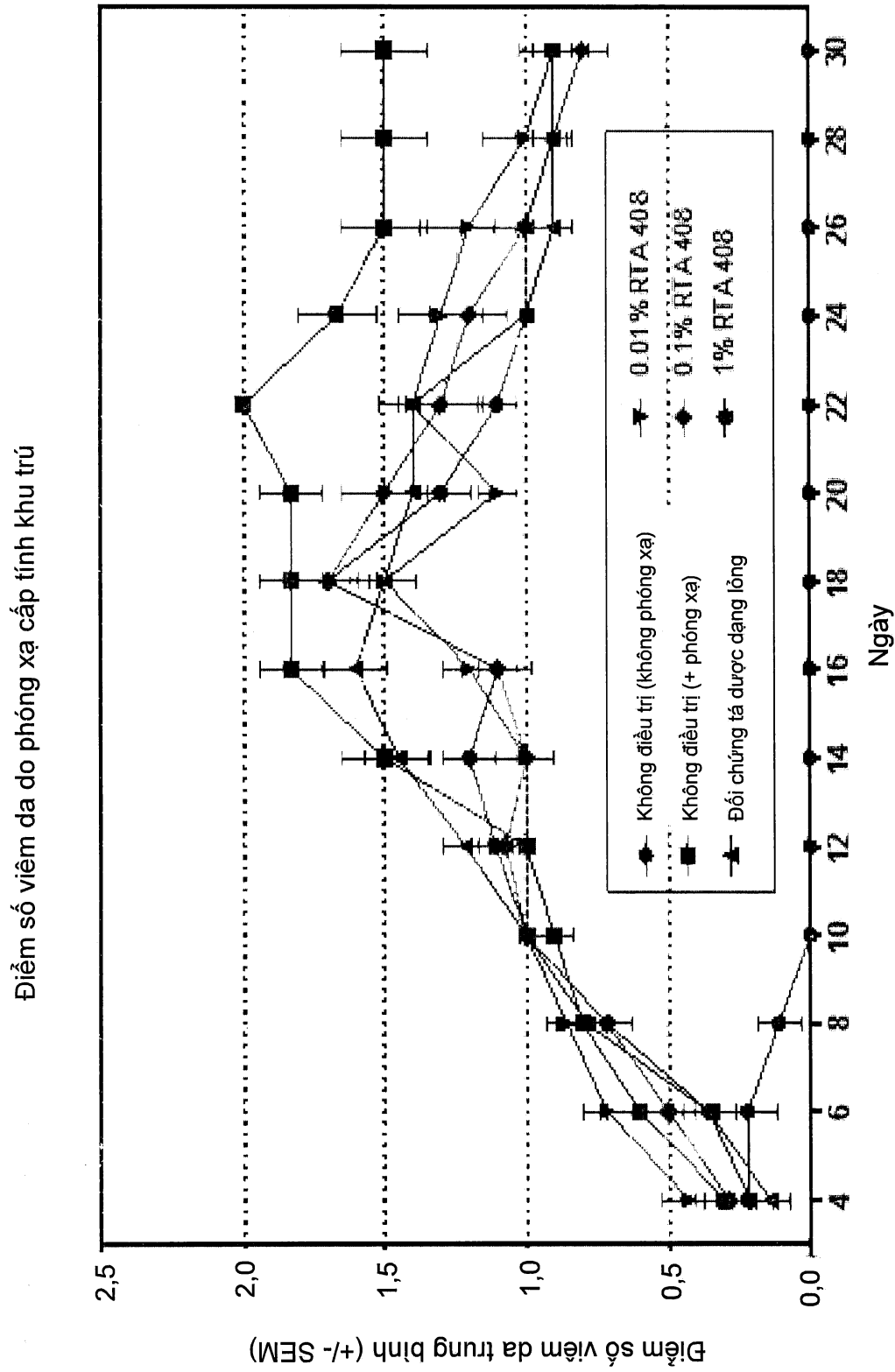


FIG.42

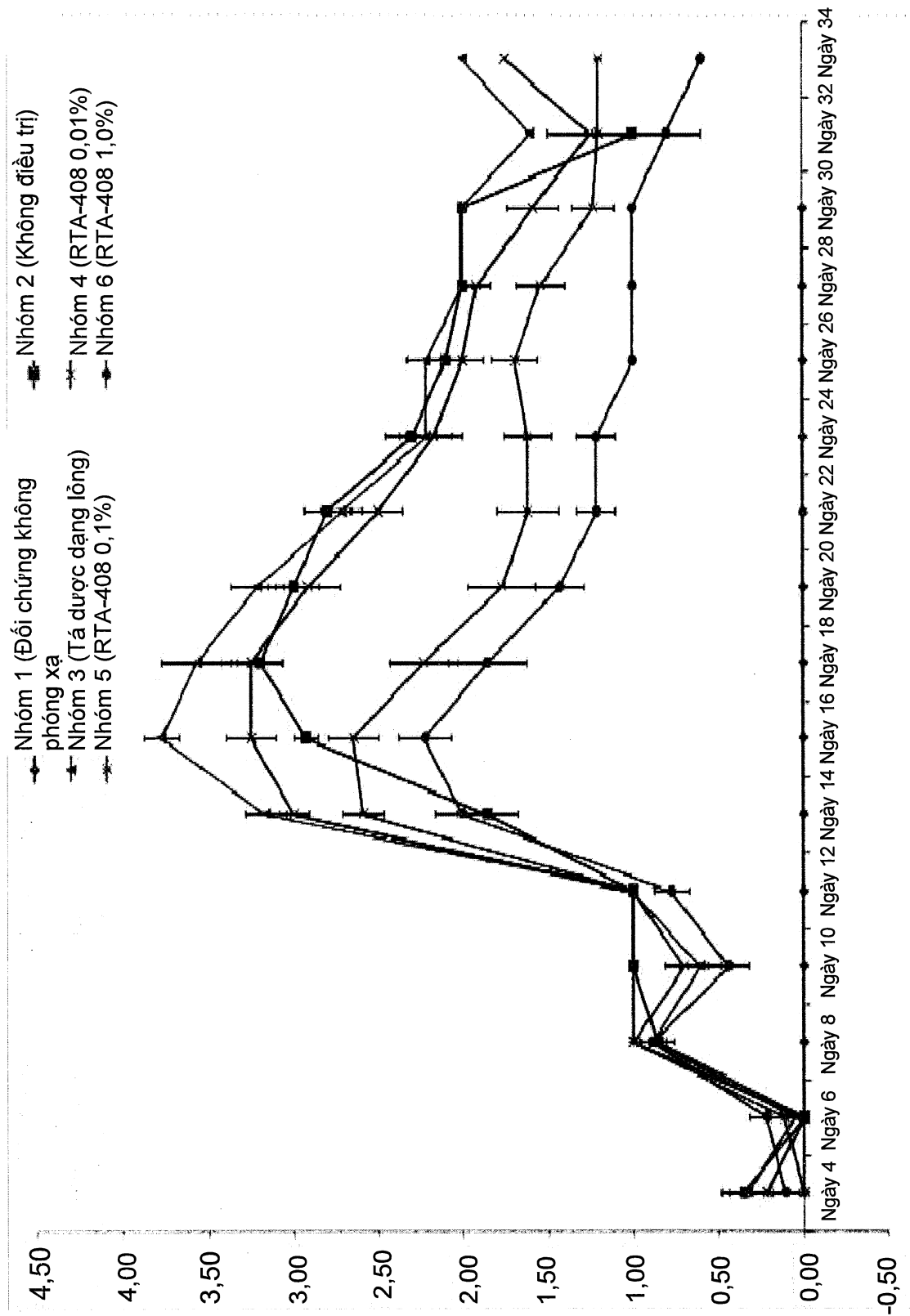
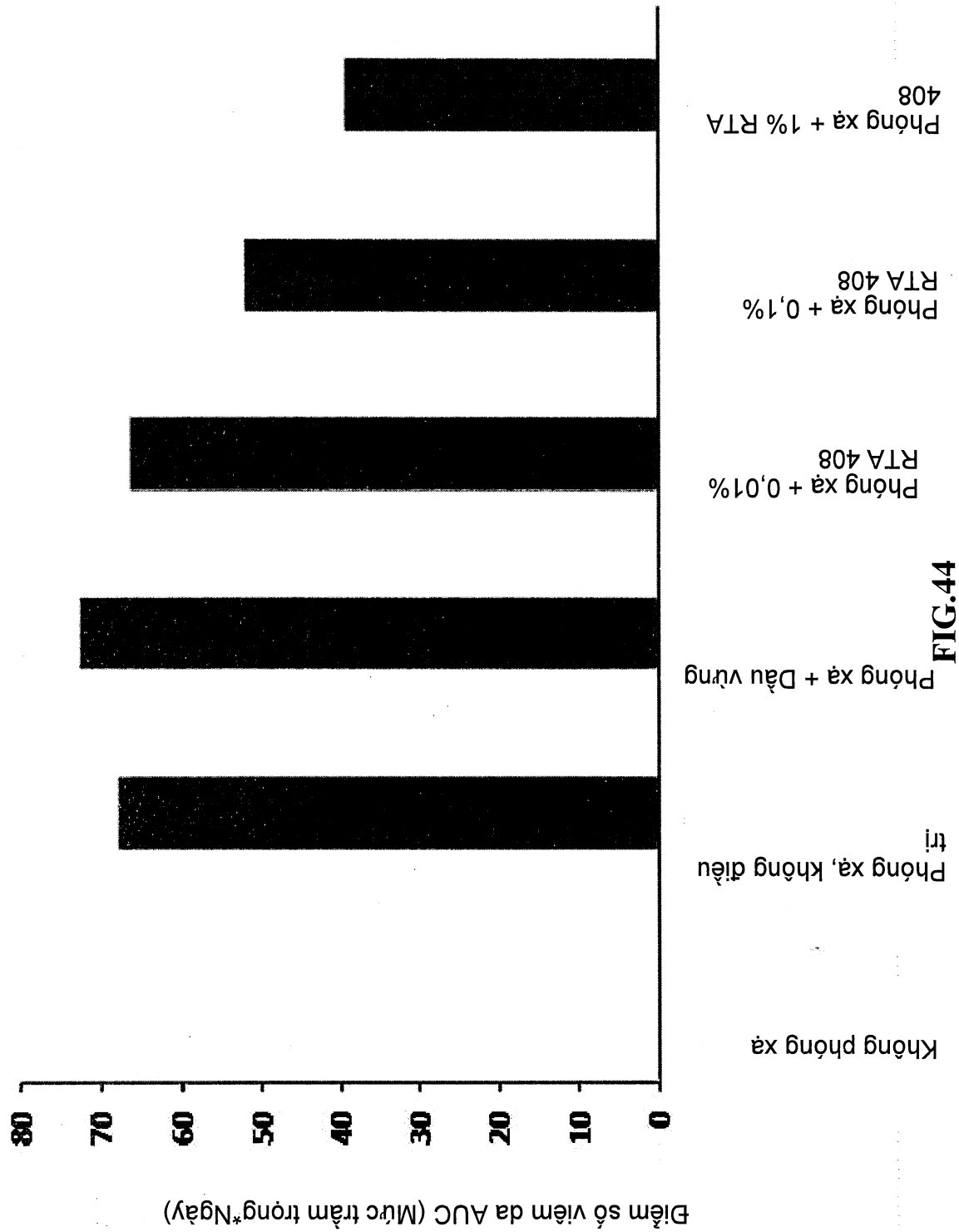


FIG.43



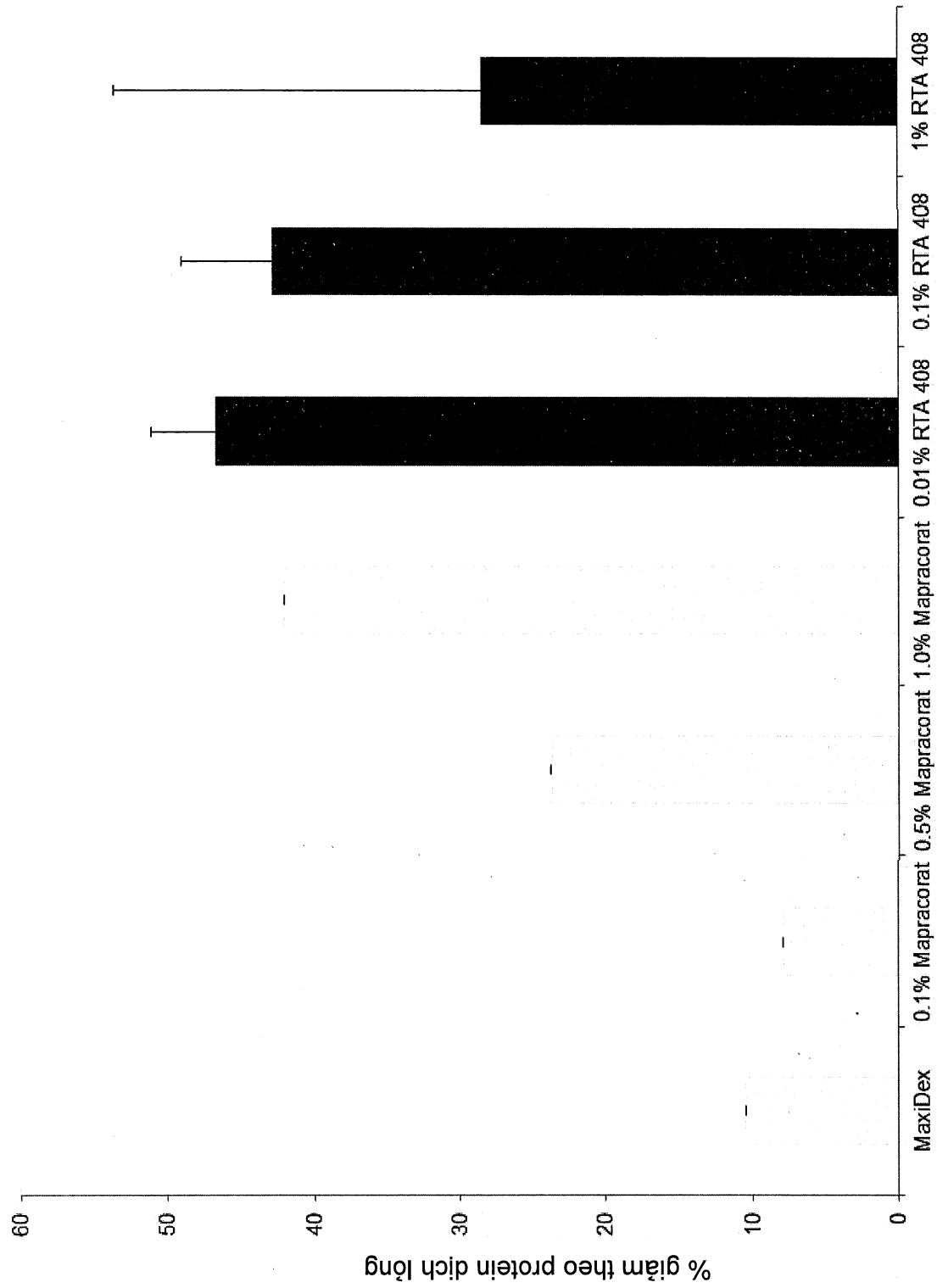


FIG.45

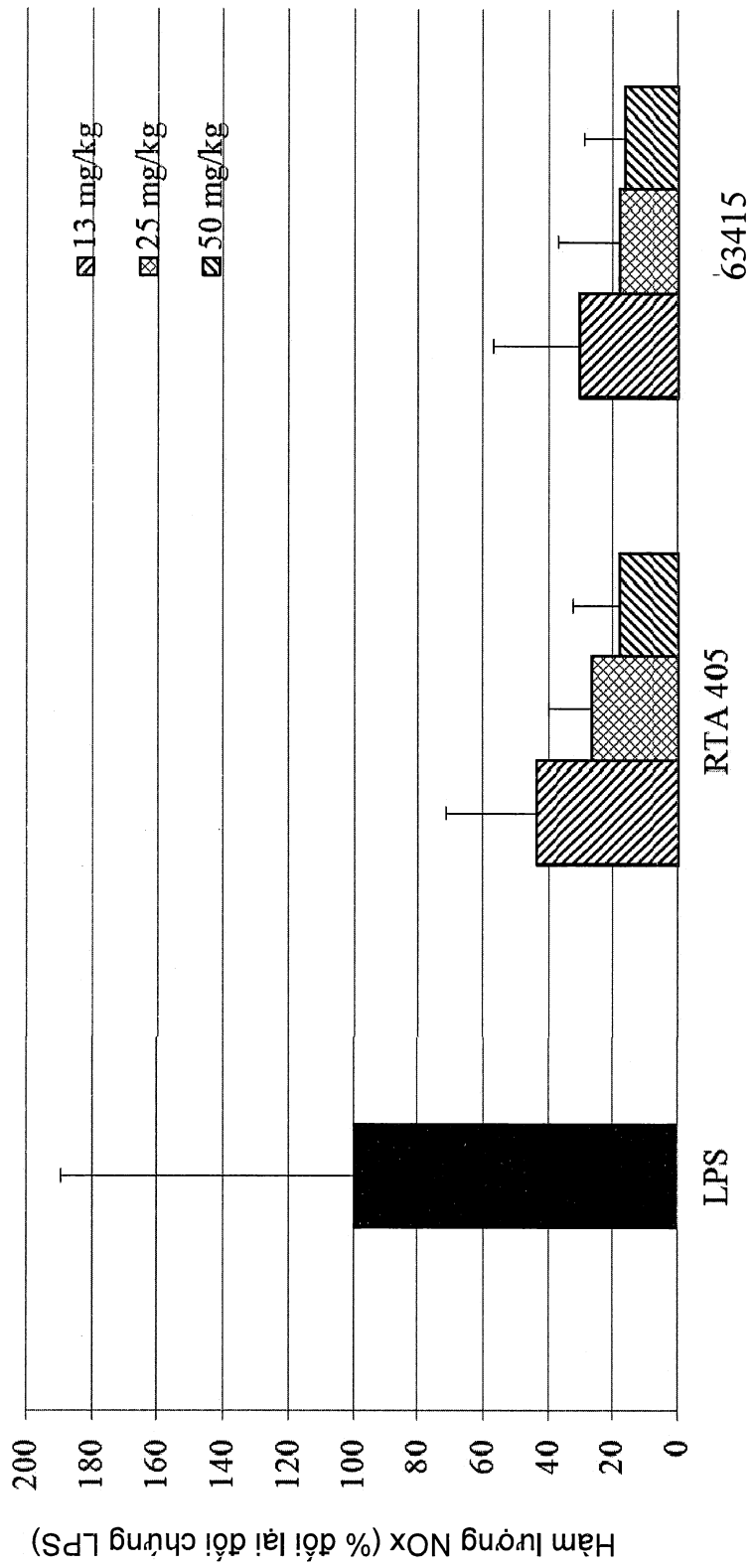


FIG.46

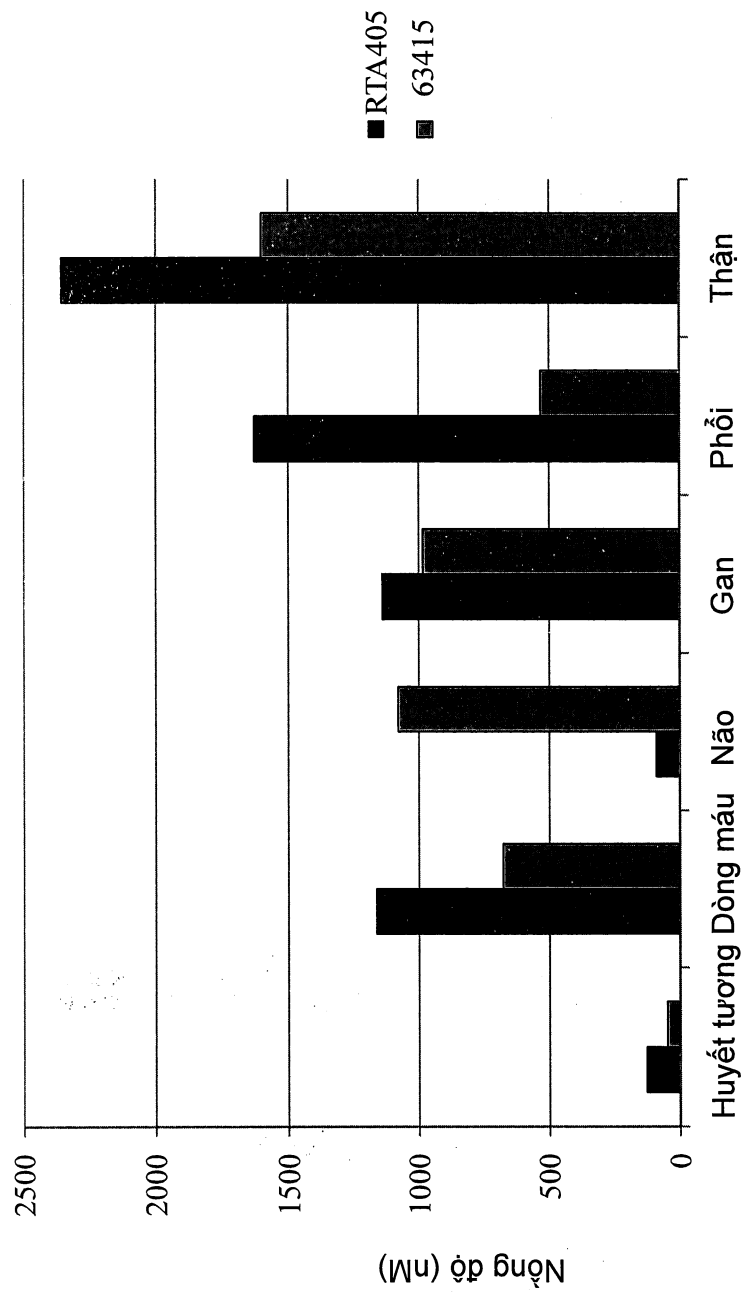


FIG.47

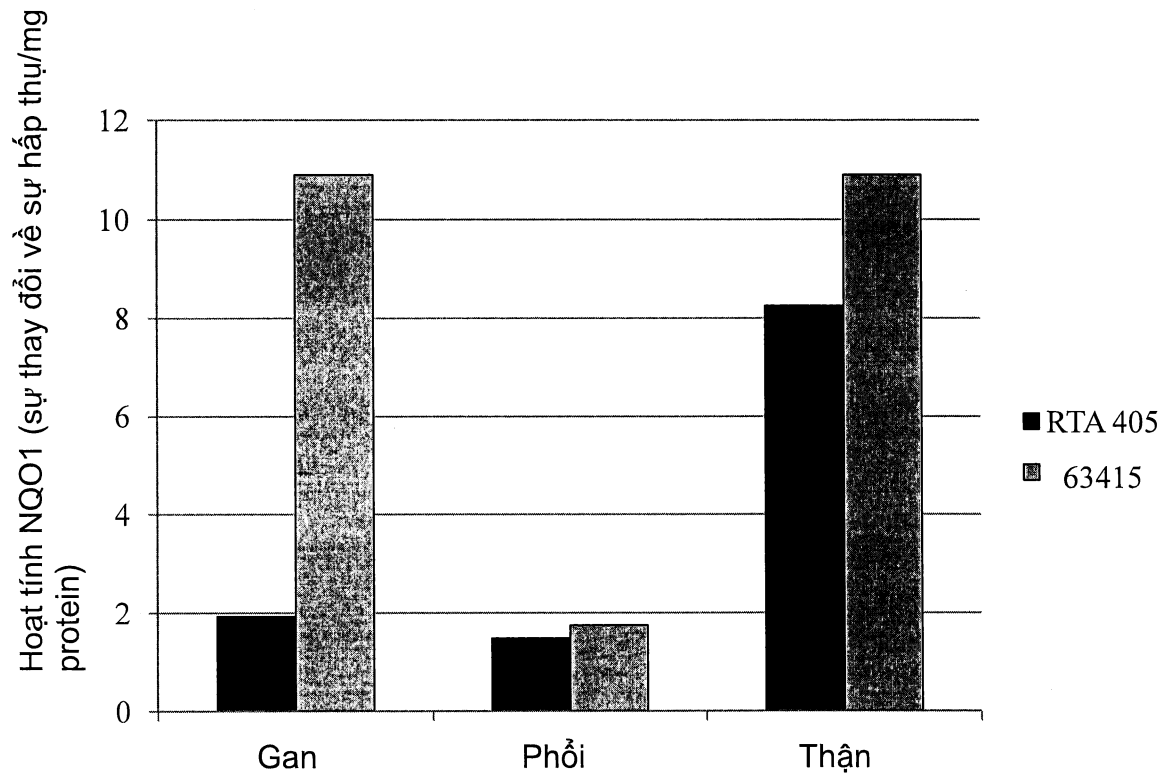


FIG.48

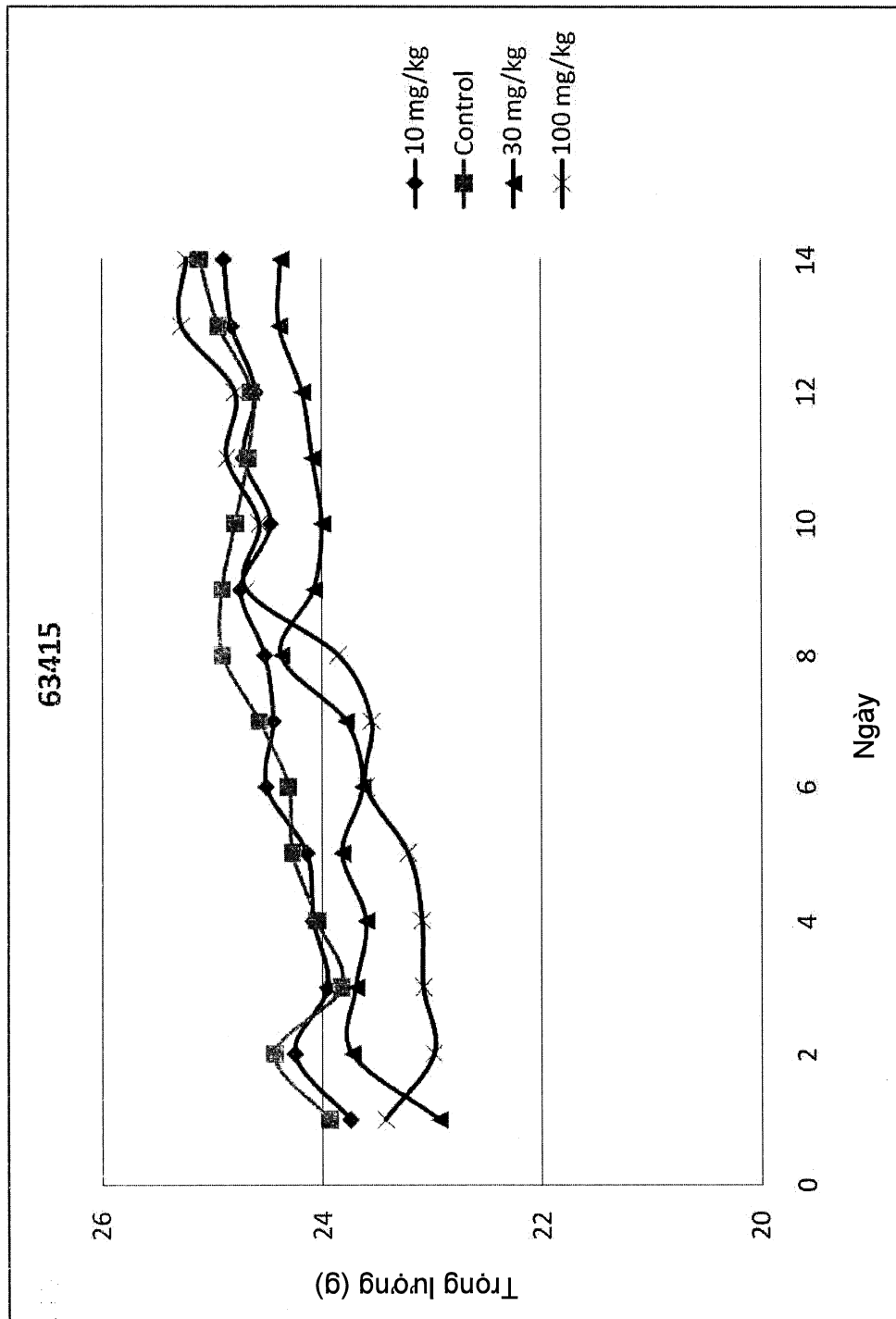


FIG.49

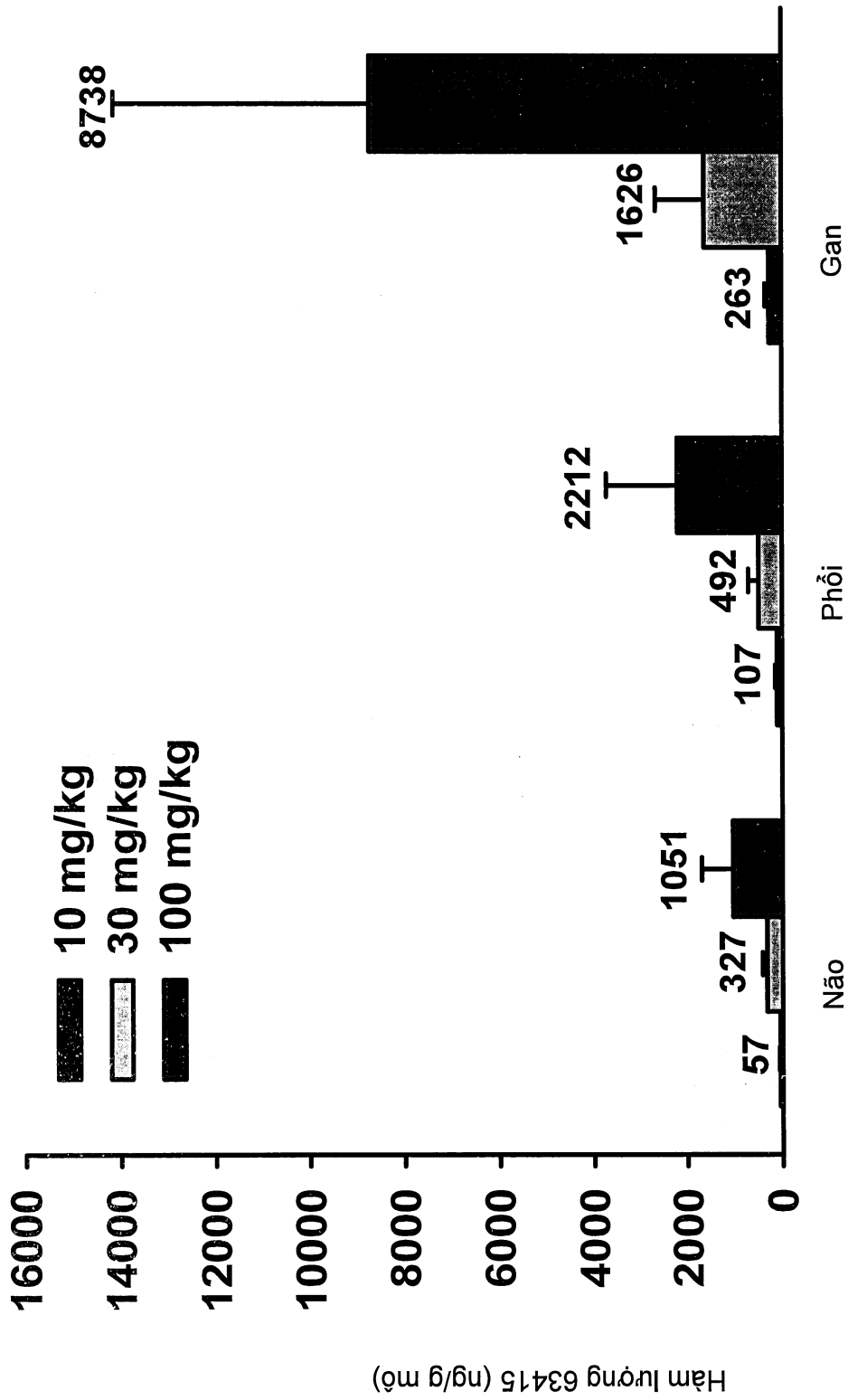


FIG.50

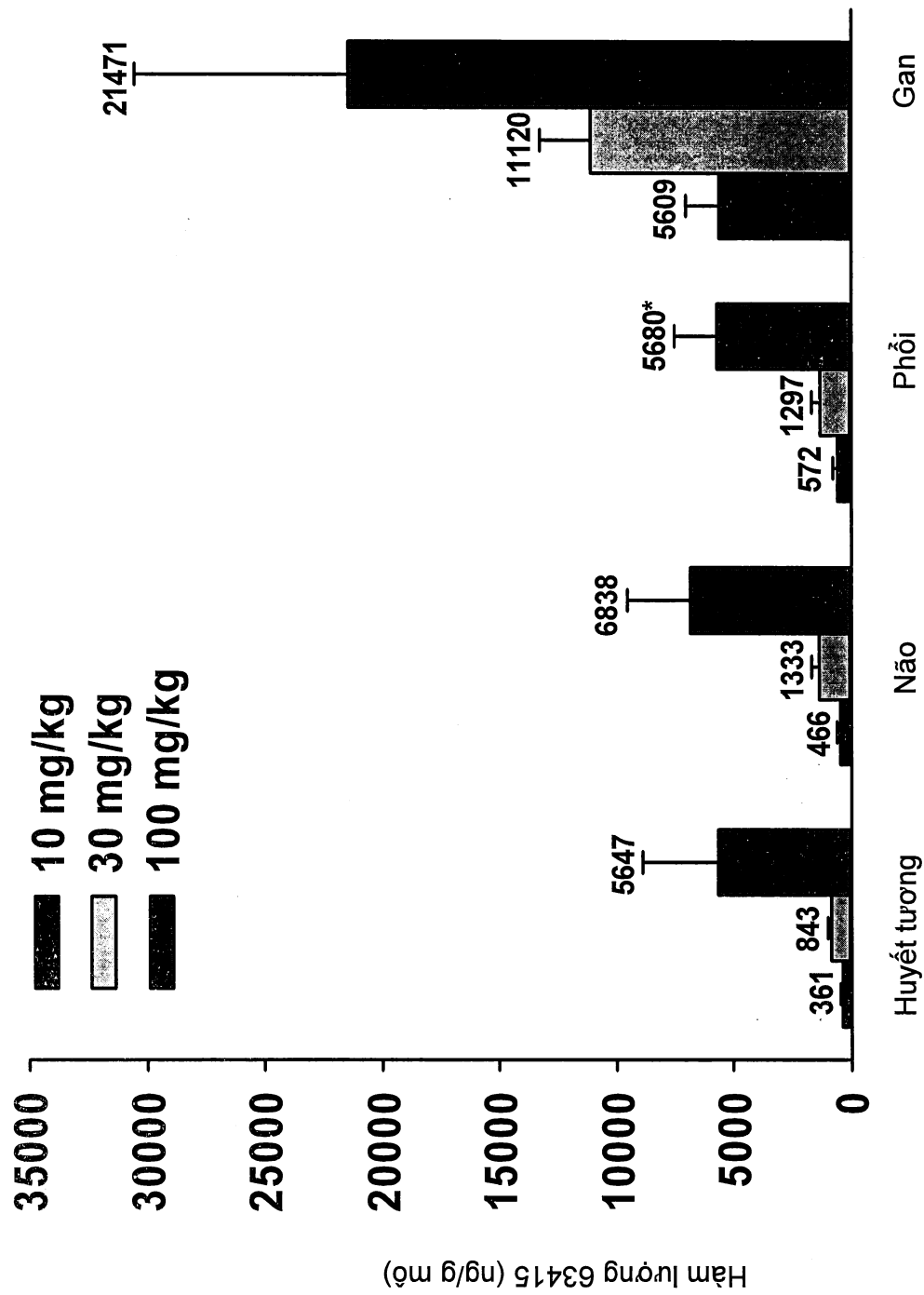


FIG.51

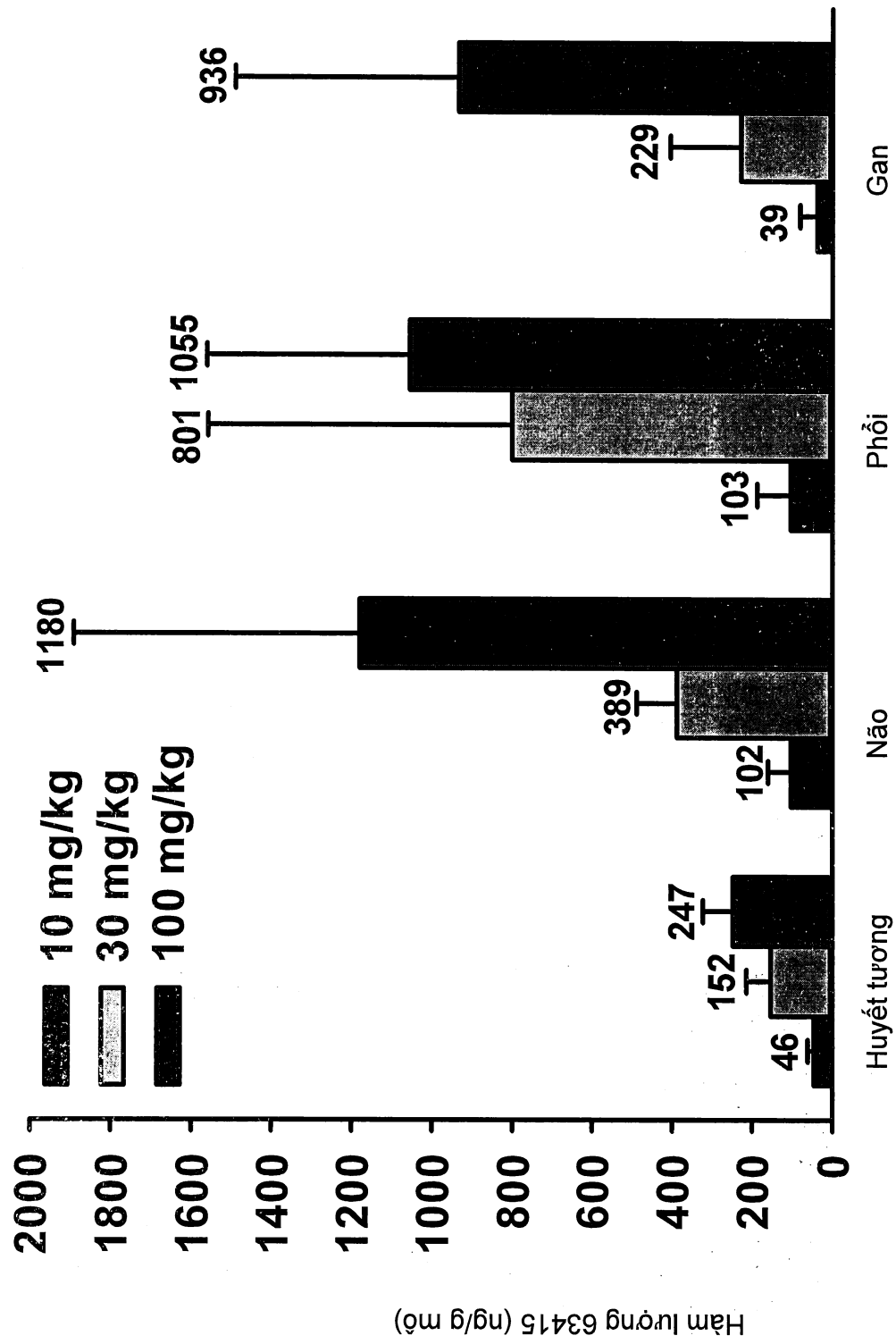
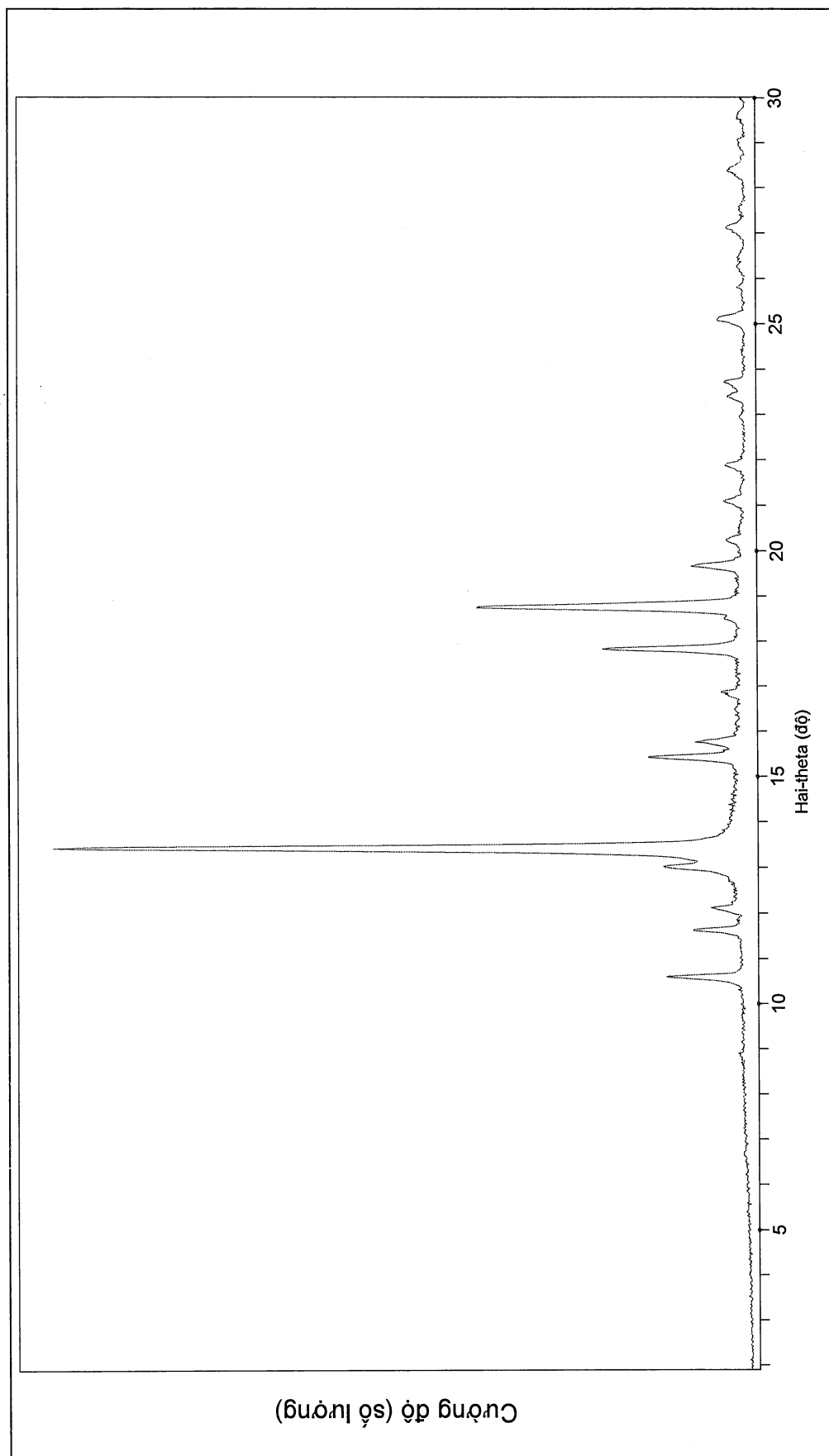
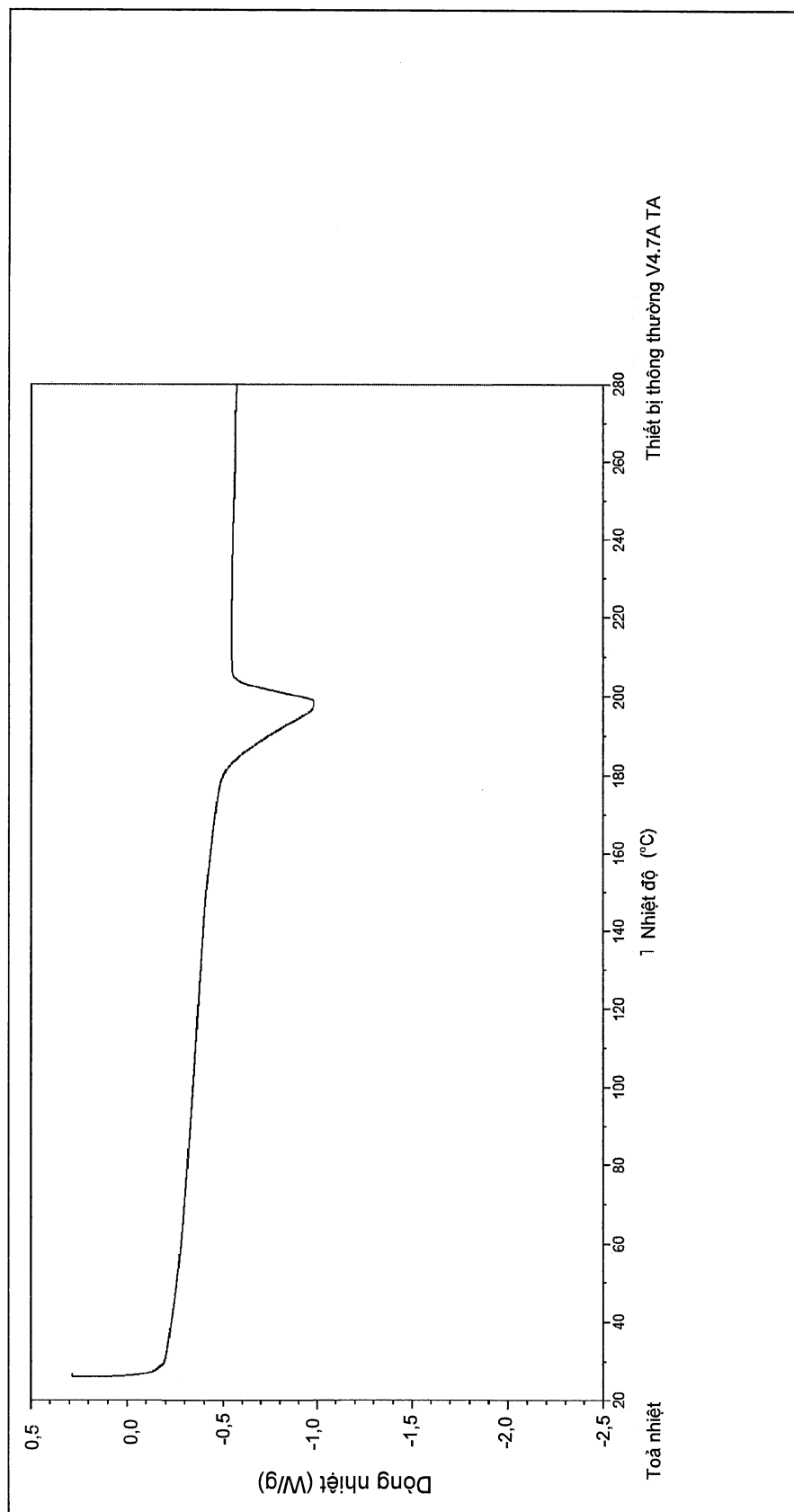


FIG.52



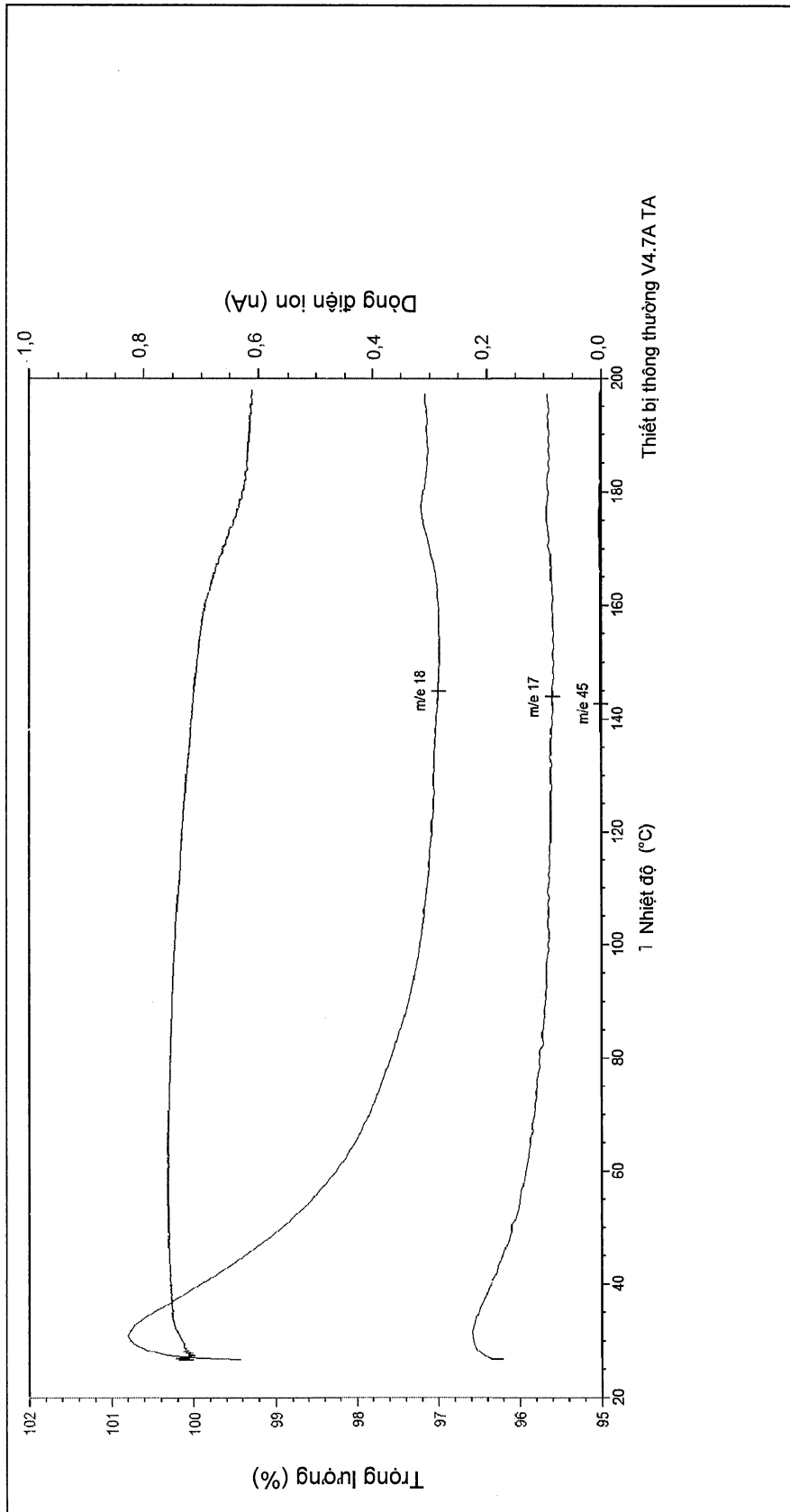
Mẫu PXRD của RTA 408 Dạng A

FIG.53



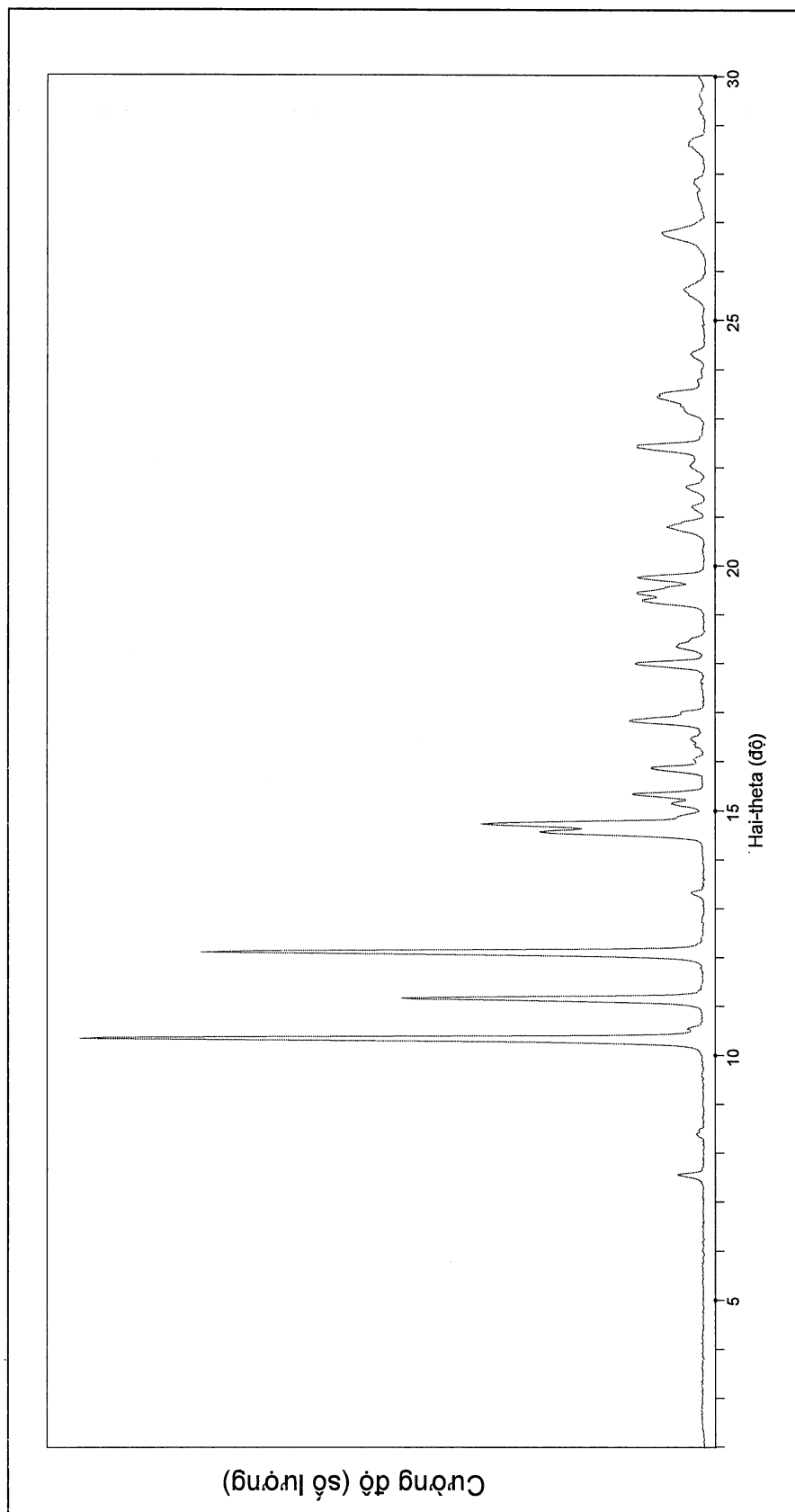
DSC của RTA 408 Dạng A

FIG.54



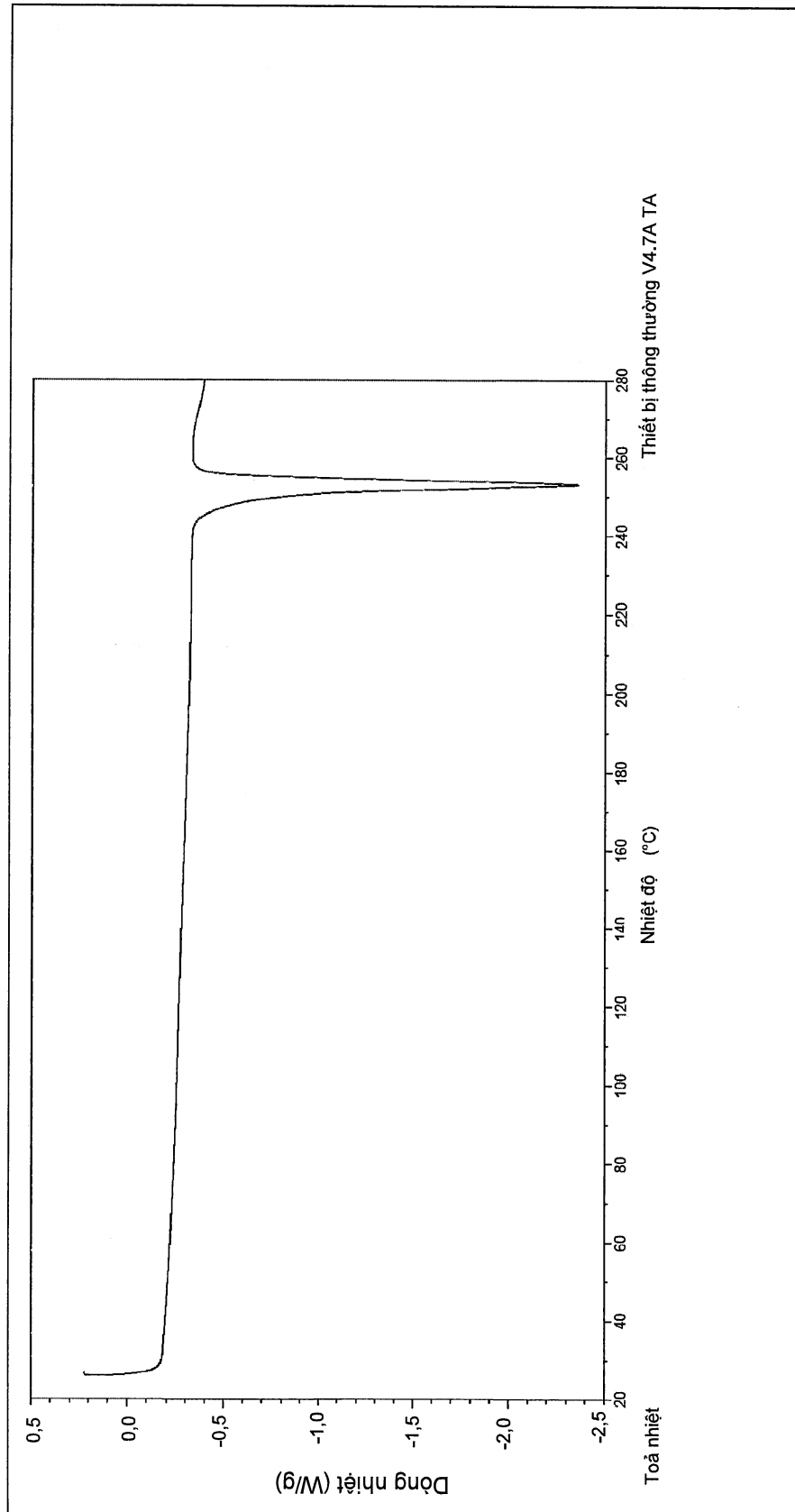
TGA-MS của RTA 408 Dạng A

FIG.55



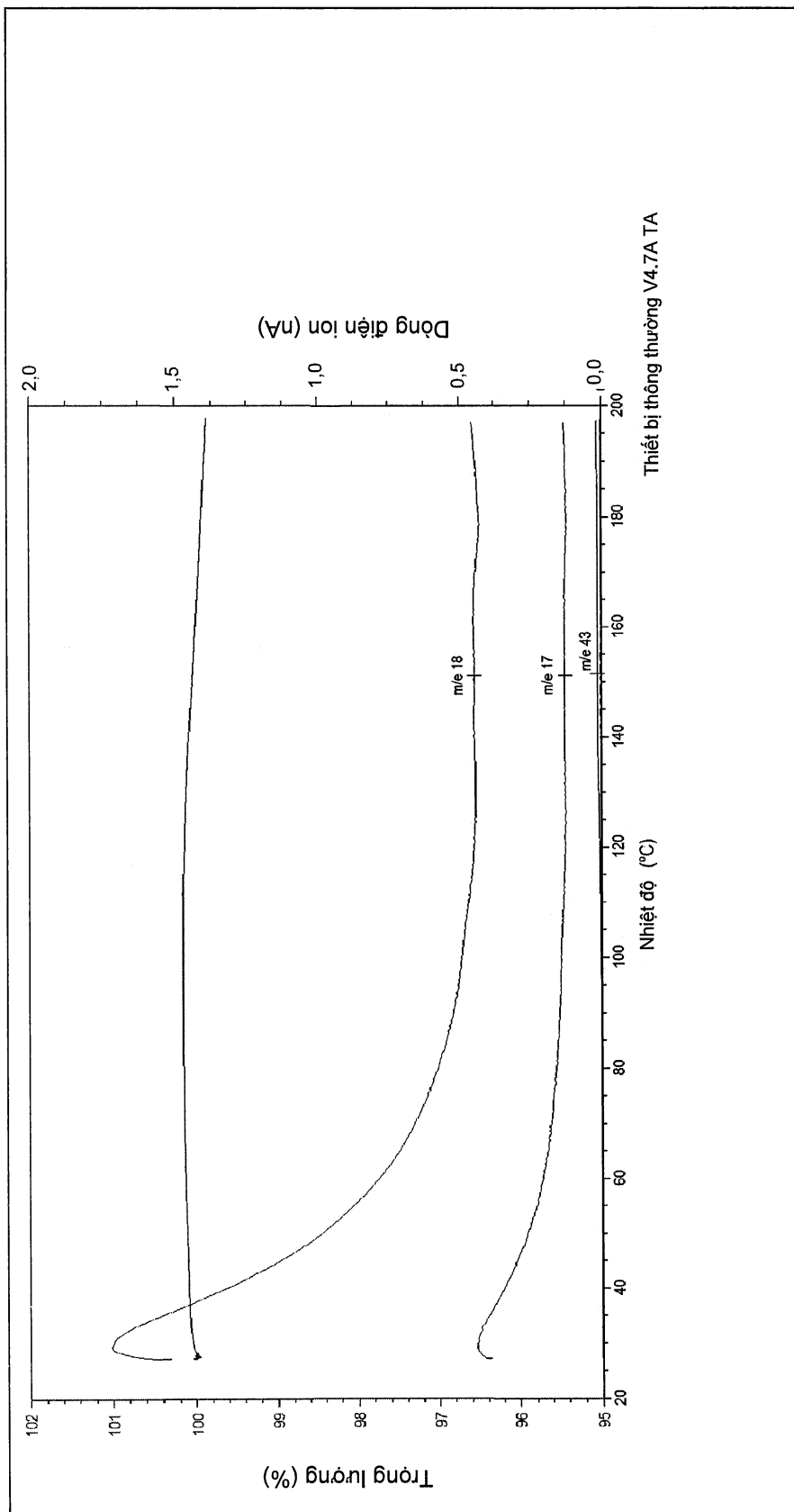
Mẫu PXRD của RTA 408 Dạng B

FIG.56



DSC của RTA 408 Dạng A

FIG.57



TGA-MS của RTA 408 Dạng B

FIG.58