



(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)



1-0024067

(51)⁷

A61K 9/107; A61K 47/06; A61K 9/00;
A61K 31/519; A61K 47/10

(13) B

(21) 1-2012-03648

(22) 20/05/2011

(86) PCT/US2011/037291 20/05/2011

(87) WO2011/146808 24/11/2011

(30) 61/347,132 21/05/2010 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/07/2013 304A

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

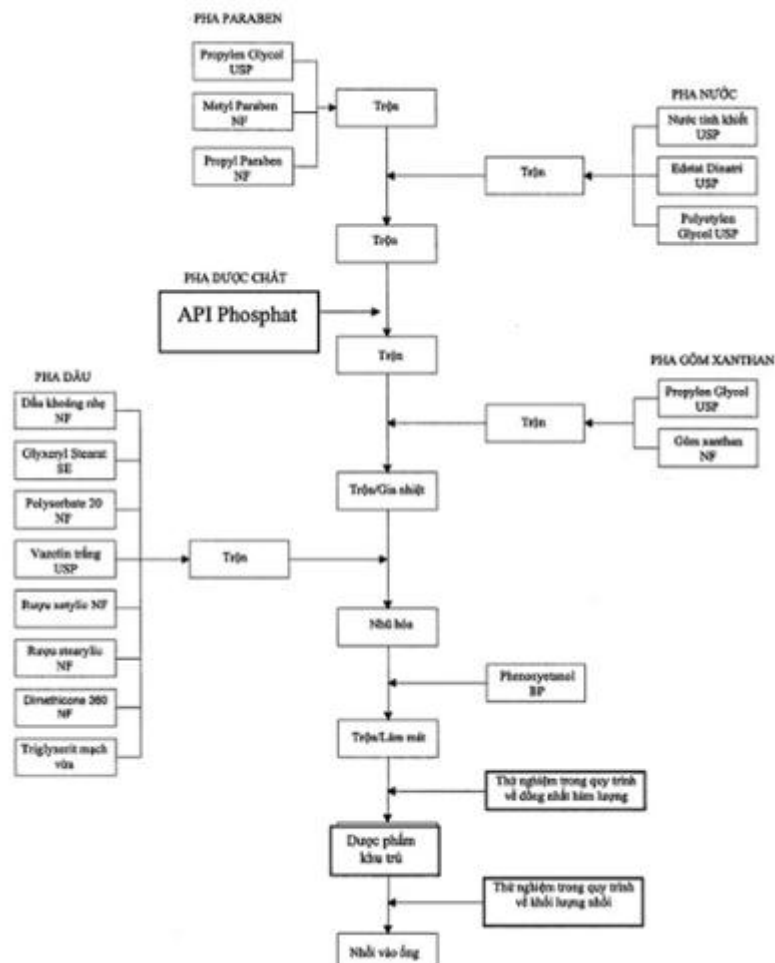
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America.

(72) PARIKH, Bhavnish (US); SHAH, Bhavesh (US); YELESWARAM, Krishnaswamy (US).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA (JAK)

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng khu trú trên da chứa (R)-3-xycllopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn ở da.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng khu trú cho da chứa (R)-3-xylopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn ở da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza (PK) điều tiết nhiều quá trình sinh học khác nhau bao gồm quá trình sinh trưởng của tế bào, quá trình sống sót, quá trình biệt hóa, quá trình tạo cơ quan, quá trình phát triển hình dạng, quá trình tạo mạch mới, quá trình sửa chữa mô, và quá trình tái tạo, và nhiều quá trình khác. Các protein kinaza còn đóng vai trò chuyên biệt ở vật chủ mắc các bệnh ở người bao gồm bệnh ung thư. Các xytokin, các polypeptit hoặc glycoprotein phân tử lượng thấp, điều tiết nhiều quá trình liên quan đến đáp ứng viêm của vật chủ đối với nhiễm trùng huyết. Các xytokin ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa tế bào, quá trình tăng sinh và quá trình hoạt hóa, và có thể điều biến cả các đáp ứng tiền viêm và các đáp ứng kháng viêm để cho phép vật chủ phản ứng một cách thích hợp với các mầm bệnh. Quá trình dẫn truyền tín hiệu của nhiều loại xytokin bao gồm họ Janus kinaza (JAK) gồm các protein tyrosin kinaza và các chất truyền tín hiệu và các chất hoạt hóa quá trình phiên mã (STAT). Có bốn loại JAK của động vật có vú đã biết: JAK1 (Janus kinaza-1), JAK2, JAK3 (còn được gọi là Janus kinaza, bạch cầu; JAKL; và L-JAK), và TYK2 (protein-tyrosin kinaza 2).

Các đáp ứng miễn dịch và các đáp ứng viêm được kích thích bởi xytokin góp phần vào sinh bệnh học của nhiều bệnh: các bệnh lý như bệnh suy giảm miễn dịch phối hợp trầm trọng (SCID) phát sinh từ sự ức chế hệ miễn dịch, trong khi đáp ứng miễn dịch/viêm quá mức hoặc không thích hợp góp phần vào bệnh lý của các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh hen, bệnh lu-pút ban đỏ hệ thống, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh viêm cơ tim), và căn bệnh như bệnh xơ cứng bì và

bệnh viêm khớp xương (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Các khiếm khuyết trong việc biểu hiện JAK liên quan đến nhiều tình trạng bệnh. Ví dụ, các con chuột Jak1^{-/-} bị còi khi mới sinh, không bú được, và chết trong giai đoạn chu sinh (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Phôi chuột Jak2^{-/-} bị thiếu máu và chết trong khoảng ngày 12,5 sau giao hợp do không tạo hồng cầu.

Tin rằng, quá trình JAK/STAT, và cụ thể là cả bốn JAK đóng vai trò trong sinh bệnh học của phản ứng hen, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, bệnh viêm phế quản, và các bệnh viêm đường hô hấp dưới có liên quan. Nhiều xytokin mà phát tín hiệu thông qua JAK có liên quan đến các bệnh/tình trạng viêm ở đường hô hấp trên, như các tình trạng ảnh hưởng đến mũi và xoang (ví dụ, bệnh viêm mũi và bệnh viêm xoang), dù là phản ứng dị ứng thông thường hay không. Quá trình JAK/STAT còn được cho là có liên quan trong các bệnh/tình trạng viêm ở mắt và các phản ứng dị ứng mạn tính.

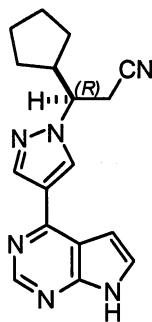
Sự hoạt hóa JAK/STAT ở các bệnh ung thư có thể xảy ra bởi sự kích thích xytokin (ví dụ, IL-6 hoặc GM-CSF) hoặc bởi sự giảm các chất ức chế nội sinh quá trình truyền tín hiệu JAK như SOCS (chất ức chế sự phát tín hiệu xytokin) hoặc PIAS (protein ức chế STAT đã được hoạt hóa) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). Tác dụng hoạt hóa quá trình phát tín hiệu STAT, cũng như các quá trình tiếp theo khác của JAK (ví dụ, Akt), được cho là liên quan đến tiên lượng bệnh kém ở nhiều loại bệnh ung thư (Bowman, T., *et al.* *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Sự gia tăng nồng độ xytokin tuần hoàn, mà phát tín hiệu thông qua JAK/STAT, tăng đóng vai trò là nguyên nhân trong chứng suy mòn và/hoặc chứng mệt kinh niên. Vì vậy, việc ức chế JAK có thể là có lợi đối với các bệnh nhân ung thư vì các lý do ngoài tác dụng chống ung thư tiềm năng.

Việc ức chế các kinaza JAK cũng được xem là có tác dụng điều trị bệnh ở các bệnh nhân mắc các bệnh rối loạn miễn dịch ở da như bệnh vẩy nến, và da nhạy cảm. Đối với bệnh vẩy nến thể thông thường, dạng phổ biến nhất của bệnh vẩy nến, thường chấp nhận rằng các tế bào lympho T đã được hoạt hóa là quan trọng đối với việc duy trì bệnh này và các mảng vẩy nến kết hợp

(Gottlieb, A.B., *et al*, *Nat Rev Drug Disc.*, 4: 19-34). Các mảng vảy nến chứa chất thâm nhiễm miễn dịch với lượng đáng kể, bao gồm bạch cầu và bạch cầu đơn nhân to, cũng như nhiều lớp biểu bì có mức độ tăng sinh tế bào sừng gia tăng. Mặc dù sự hoạt hóa ban đầu các tế bào miễn dịch ở bệnh vảy nến xảy ra theo cơ chế không rõ ràng, việc duy trì sự hoạt hóa này được tin là phụ thuộc vào nhiều xytokin viêm, ngoài các chemokine và các yếu tố sinh trưởng khác nhau (JCI, 113:1664-1675). Nhiều yếu tố trong số này, bao gồm các interleukin -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18, và -23 cũng như GM-CSF và IFN γ , phát tín hiệu thông qua các Janus (JAK) kinaza (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74). Vì vậy, tác dụng phong bế sự truyền tín hiệu ở mức độ JAK kinaza có thể gây ra tác dụng điều trị bệnh ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến hoặc các rối loạn miễn dịch khác ở da.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì tính hữu dụng của các chất ức chế JAK trong việc điều trị các rối loạn ở da, nên cần đến các dược phẩm dùng khu trú tốt hơn chứa các chất ức chế JAK. Mục đích của sáng chế là đề xuất các dược phẩm ổn định dễ dùng để các chất ức chế JAK có các đặc tính thấm qua da tốt. Các dược phẩm theo sáng chế, cũng như các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này nhằm thực hiện mục đích này và các mục đích khác nữa. Chất ức chế JAK1/JAK2 hiệu quả, (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril, và các muối dược dụng của nó, đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,598,257, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2009/0181959, và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0312259. Sáng chế đề xuất dược phẩm dầu trong nước chứa (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril thích hợp để dùng khu trú và để điều trị các rối loạn ở da.



Do đó, trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất được phẩm dạng kem nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú cho da, chứa:

nhũ tương dầu trong nước; chứa nước, thành phần dầu, thành phần nhũ hóa, thành phần dung môi; và

dược chất là (R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nhũ tương dầu trong nước tạo ra kem, trong đó dược chất này có mặt với lượng khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm này trên cơ sở bazơ tự do, và trong đó thành phần dung môi là chất lỏng hoặc hỗn hợp của các chất lỏng có khả năng hòa tan (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentyl propannitril.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án của sáng chế được thể hiện trên các hình vẽ kèm theo và phần mô tả chi tiết dưới đây. Các dấu hiệu, mục đích và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng dựa vào phần mô tả và các hình vẽ, và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là lưu đồ thể hiện quy trình bào chế chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril.

Hình 2 là đồ thị thể hiện sự thay đổi điểm số tổn thương cho các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính được điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril ở nồng độ 0,5%, 1,0%, và 1,5% khối lượng/khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do) so với việc điều trị bệnh bằng giả dược trong thời gian 12 tuần (đường nét đứt là đường cơ sở).

Hình 3 là ảnh chụp các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính trước (Hình 3(a)) và sau 84 ngày (Hình 3(b)) điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril ở nồng độ 1,0% khối lượng/khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do).

Hình 4 là ảnh chụp các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính trước (Hình 4(a)) và sau 84 ngày (Hình 4(b)) điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril ở nồng độ 1,0% theo khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do).

Hình 5 là ảnh chụp các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính trước (Hình 5(a)) và sau 84 ngày (Hình 5(b)) điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril ở nồng độ 1,5% khối lượng/khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do).

Hình 6 là ảnh chụp các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính trước (Hình 6(a)) và sau 84 ngày (Hình 6(b)) điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril ở nồng độ 0,5% khối lượng/khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do).

Hình 7 là ảnh chụp các đối tượng mắc bệnh vảy nến mảng mạn tính trước (Hình 7(a)) và sau 84 ngày (Hình 7(b)) điều trị bằng chế phẩm dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril ở nồng độ 1,0% khối lượng/khối lượng (trên cơ sở bazơ tự do).

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất được phẩm để bôi khu trú cho da, chứa (R)-3-xylopentyl-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Theo một số phương án, được phẩm này chứa:

nhũ tương dầu trong nước; và
 được chất là (R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-

1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng
 hữu hiệu để điều trị bệnh.

Theo một số phương án, nhũ tương này chứa nước, thành phần dầu, và
 thành phần nhũ hóa.

Thuật ngữ “thành phần nhũ hóa” được sử dụng trong bản mô tả này,
 theo một khía cạnh, có nghĩa là hợp chất, hoặc hỗn hợp của các hợp chất mà
 duy trì nguyên tố hoặc hạt ở trạng thái lơ lửng trong môi trường lỏng. Theo một
 số phương án, thành phần nhũ hóa cho phép pha dầu tạo ra nhũ tương khi kết
 hợp với nước. Theo một số phương án, thuật ngữ thành phần nhũ hóa được
 dùng để chỉ một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion.

Đã phát hiện ra rằng các dược phẩm dầu trong nước có hình thức bên
 ngoài đẹp hơn, dễ bôi hơn và ổn định hơn so với các chế phẩm khác. Các dược
 phẩm này có hình thức bên ngoài đặc và dạng kem cho phép dược phẩm này dễ
 bôi lên da. Do dễ bôi nên khả năng thấm qua da tốt hơn so với các dược phẩm
 khan tương đương. Ví dụ, các dược phẩm dầu trong nước thể hiện lượng tích
 lũy cao hơn trong các thử nghiệm vận chuyển qua da từ thí nghiệm trong 24 giờ
 so với thuốc mỡ khan. Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể
 nào, tin rằng lượng tích lũy cao hơn là do dược phẩm dầu trong nước dễ bôi
 hơn so với thuốc mỡ khan, tạo ra diện tích bề mặt để vận chuyển rộng hơn. Độ
 nhớt cao hơn đối với các dược phẩm dầu trong nước có thể cũng được ưu tiên
 hơn về độ thấm qua da vì các dược phẩm dạng kem có độ nhớt cao hơn vận
 chuyển tốt hơn qua da từ thí nghiệm so với nước xức (lotion) dầu trong nước có
 độ nhớt thấp hơn.

Đã phát hiện ra rằng các dược phẩm dầu trong nước theo sáng chế có độ
 ổn định tốt sau ba tháng được bảo quản ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%
 và nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong các ống nhôm và duy trì độ nhớt
 hợp lý theo thời gian. Theo kết quả so sánh, các chế phẩm nước trong dầu thể
 hiện sự tách nước khi được bảo quản ở nhiệt độ 40°C (sự tách nước có nghĩa là
 tách chất lỏng ra khỏi nhũ tương).

Chế phẩm nước trong dầu cũng ít được mong muốn hơn các dược phẩm theo sáng chế, vì API hòa tan trong nền theo thời gian, dẫn đến độ thấm qua da rất dễ thay đổi trong các thử nghiệm *in vitro* cũng như không có hiện tượng tăng độ thấm cùng với sự tăng nồng độ của chế phẩm này.

Trong các thử nghiệm vận chuyển với da chuột mới bị cắt, các dược phẩm dầu trong nước còn thể hiện xu hướng chung là tăng độ thấm khi nồng độ của kem được hòa tan tăng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 1,5% khối lượng/khối lượng, trong khi xu hướng này không quan sát được ở các chế phẩm nước trong dầu. Do đó, dường như nhũ tương nước trong dầu không có ưu điểm nào về việc làm tăng độ thấm bằng cách tăng nồng độ.

Ngoài ra, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sản xuất tương đối đơn giản theo quy trình bào chế lặp lại được. Thành phẩm được bao gói dễ dàng. Các dược phẩm này dường như có độ ổn định tốt và profin độ thấm tương đối ổn định.

Theo một số phương án, thành phần dầu chiếm khoảng 10% đến 40% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dầu chiếm khoảng 17% đến 27% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dầu chiếm khoảng 20% đến 27% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dầu này chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dầu silicon.

Theo một số phương án, thành phần dầu này chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearyllic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon.

Theo một số phương án, thành phần dầu chứa thành phần giữ ẩm.

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm chiếm khoảng 2% đến 15% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm chiếm khoảng 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần giữ ẩm” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất kỵ nước hoặc hỗn hợp của các chất kỵ nước tạo ra màng giữ ẩm trên da mà làm giảm sự mất nước qua biểu bì (transepidermal water loss - TEWL) bằng cách ngăn chặn hiện tượng bay hơi nước ra khỏi lớp sừng.

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm chứa một hoặc nhiều chất được chọn trong số các axit béo (ví dụ, axit lanolin), rượu béo (ví dụ, rượu lanolin), dầu hydrocacbon & sáp (ví dụ, vazolin vàng), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol), silicon (ví dụ, dimethicon), sterol (ví dụ, cholesterol). Mỡ thực vật hoặc mỡ động vật (ví dụ, bơ cacao), sáp thực vật (ví dụ, sáp Carnauba), và sáp este (ví dụ, sáp ong).

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm chứa một hoặc nhiều chất được chọn trong số rượu béo của axit lanolin, rượu lanolin, vazolin vàng, propylen glycol, dimethicon, cholesterol, bơ cacao, sáp Carnauba, và sáp ong.

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm là vazolin vàng.

Theo một số phương án, thành phần giữ ẩm là vazolin trắng.

Theo một số phương án, thành phần dầu chứa thành phần làm đặc.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chiếm khoảng 2% đến 8% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chiếm khoảng 3% đến 6% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chiếm khoảng 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần làm đặc” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất hoặc hỗn hợp của các chất làm tăng độ nhớt và/hoặc độ đặc của dược phẩm hoặc cải thiện tính chất lưu biến của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các rượu béo.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các rượu béo có 12 đến 20 nguyên tử cacbon.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các rượu béo có 16 đến 18 nguyên tử cacbon.

Theo một số phương án, thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số rượu xetylic và rượu stearyllic.

Theo một số phương án, thành phần dầu là thành phần làm dịu.

Theo một số phương án, thành phần làm dịu chiếm khoảng 5% đến 15% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm dịu chiếm khoảng 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần làm dịu” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất mà làm mềm hoặc làm mịn da hoặc làm dịu bề mặt bị kích ứng bên trong.

Theo một số phương án, thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các dầu khoáng và các triglyxerit.

Theo một số phương án, thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số dầu khoáng nhẹ và triglyxerit mạch vừa.

Theo một số phương án, thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon.

Theo một số phương án, nước chiếm khoảng 35% đến 65% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, nước chiếm khoảng 40% đến 60% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, nước chiếm khoảng 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa chiếm khoảng 1% đến 9% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa chiếm khoảng 2% đến 6% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa chiếm khoảng 3% đến 5% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa chiếm khoảng 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa thành phần nhũ hóa và thành phần làm đặc, trong đó lượng kết hợp của thành phần nhũ hóa và thành phần làm đặc ít nhất là khoảng 8% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa này chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các este béo của glyxeryl và các este béo của sorbitan.

Theo một số phương án, thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số glyxeryl stearat, và polysorbate 20.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa thành phần làm ổn định.

Theo một số phương án, thành phần làm ổn định chiếm khoảng 0,05% đến 5% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm ổn định chiếm khoảng 0,1% đến 2% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần làm ổn định chiếm khoảng 0,3 đến 0,5% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần làm ổn định” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất hoặc hỗn hợp của các chất mà làm gia tăng độ ổn định của dược phẩm này và/hoặc tính tương thích của các thành phần trong dược phẩm. Theo một số phương án, thành phần làm ổn định ngăn ngừa sự kết tụ của nhũ tương và làm ổn định các giọt nhỏ trong nhũ tương dầu trong nước.

Theo một số phương án, thành phần làm ổn định chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các polysacarit.

Theo một số phương án, thành phần làm ổn định chứa gồm xanthan.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa thành phần dung môi.

Theo một số phương án, thành phần dung môi chiếm khoảng 10% đến 35% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dung môi chiếm khoảng 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần dung môi chiếm khoảng 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần dung môi” được sử dụng trong bản mô tả này là chất lỏng hoặc hỗn hợp của các chất lỏng có khả năng hòa tan (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril hoặc các chất khác trong dược phẩm này. Theo một số phương án, thành phần dung môi là chất lỏng hoặc hỗn hợp của các chất lỏng, trong đó (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril, hoặc muối được dụng của nó, có độ tan hợp lý. Ví dụ, độ hòa tan của (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril (dạng bazơ tự do) hoặc muối phosphat của nó được thể hiện trong Bảng 21. Theo một số phương án, dung môi là chất hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril, hoặc muối được dụng của nó (dạng bất kỳ đang được sử dụng), có độ hòa tan ít nhất khoảng 10mg/ml hoặc cao hơn, ít nhất khoảng 15mg/ml hoặc cao hơn, hoặc ít nhất khoảng 20mg/ml hoặc cao hơn, khi được đo như được nêu trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các alkylen glycol và các polyalkylen glycol.

Theo một số phương án, thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số propylen glycol và polyetylen glycol.

Theo một số phương án, dược chất chiếm khoảng 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược chất chiếm khoảng 0,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược chất chiếm khoảng 1% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược chất chiếm khoảng 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược chất là (R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril phosphat.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 65% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 9% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 60% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 17% đến 27% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 17% đến 27% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án:

thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các este béo của glyxeryl và các este béo của sorbitan;

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các alkylen glycol và các polyalkylen glycol; và

thành phần làm ổn định chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số polysacarit.

Theo một số phương án:

thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearyllic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số glyxeryl stearat và polysorbate 20;

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số propylen glycol và polyetylen glycol; và

thành phần làm ổn định chứa gồm xanthan.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 65% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 15% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 8% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 9% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% tính theo khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 60% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 8% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 12% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

chất làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dùng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dùng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng khoảng 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 4,5% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng khoảng 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 4,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng khoảng 0,4% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng khoảng 22% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitrit, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

Theo một số phương án, lượng kết hợp của thành phần làm đặc và thành phần nhũ hóa ít nhất là khoảng 8% khối lượng của dược phẩm này.

Theo một số phương án:

thành phần giữ ẩm chứa vazolin vàng;

thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số một hoặc nhiều rượu béo;

thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số dầu khoáng và triglyxerit;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các este béo của glyxeryl và các este béo của sorbitan;

thành phần làm ổn định chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các polysacarit; và

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các alkylen glycol và các polyalkylen glycol.

Theo một số phương án:

thành phần giữ ẩm chứa vazolin trắng;

thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số rượu xetylic và rượu stearyl;

thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các glyxeryl stearat và polysorbate 20;

thành phần làm ổn định chứa gồm xanthan; và

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các propylen glycol và polyetylen glycol.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa thành phần bảo quản kháng khuẩn.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn chiếm khoảng 0,05% đến 3% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn chiếm khoảng 0,1% đến 1% khối lượng của dược phẩm.

Thuật ngữ “thành phần bảo quản kháng khuẩn” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất hoặc hỗn hợp của các chất ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong dược phẩm này.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các alkyl paraben và phenoxyetanol.

Theo một số phương án, thành phần bảo quản kháng khuẩn chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong số các methyl paraben, propyl paraben, và phenoxyetanol.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa thành phần tạo chelat. Thuật ngữ “thành phần tạo chelat” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất có khả năng liên kết chặt chẽ với các ion kim loại.

Theo một số phương án, thành phần tạo chelat chứa edetat dinatri.

(R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril có thể được điều chế như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,598,257 và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2009/0181959, từng tài liệu trong số này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Muối phosphat 1:1 của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentyl propanitril có thể được điều chế như đã được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0312259, được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các muối được dụng của các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ muối được tạo ra bằng cách bổ sung axit hoặc bazơ được dụng vào hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất mà được chấp nhận để sử dụng trong các ứng dụng dược khoa dưới góc độ độc tính và không tương tác theo cách bất lợi với hoạt chất. Các muối được dụng, bao gồm các muối một lần và các muối hai lần, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

các muối thu được từ các axit hữu cơ và các axit vô cơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit lactic, axit xitric, axit xinamic, axit tartric, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit malonic, axit mandelic, axit malic, axit oxalic, axit propionic, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit nitric, axit sulfuric, axit glycolic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit salixylic, axit benzoic, và các axit được dụng tương tự đã biết. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), từng tài liệu trong số này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Cần phải hiểu rằng các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng đã được solvat hóa, ví dụ, dạng đã được hydrat hóa, cũng như các dạng không được solvat hóa. Cần phải hiểu thêm rằng sáng chế bao gồm tất cả các dạng đã được solvat hóa này của các hợp chất.

Thuật ngữ “% khối lượng của dược phẩm” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nồng độ phần trăm của thành phần này trong dược phẩm được tính trên cơ sở khối lượng/khối lượng. Ví dụ, 1% khối lượng/khối lượng của thành phần A = [(khối lượng của thành phần A) / (tổng khối lượng của dược phẩm)] x 100.

Thuật ngữ “% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do” được sử dụng trong bản mô tả này đối với (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril, hoặc muối dược dụng của nó” có nghĩa là % khối lượng/khối lượng được tính trên cơ sở khối lượng của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril trong toàn bộ dược phẩm. Ví dụ, “0,5% khối lượng/khối lượng trên cơ sở bazơ tự do” của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril phosphat có nghĩa là trong 100 gam toàn bộ dược phẩm, có 0,66 gam (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentyl propannitril phosphat trong dược phẩm này (tương đương với 0,5 gam bazơ tự do, (R)-3-(4-

(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentyl propionitril).

Theo một số phương án, các thành phần này có mặt trong các khoảng đã được xác định chính xác (ví dụ, khi không có thuật ngữ “khoảng”). Theo một số phương án, “khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ 10% giá trị này.

Như có thể hiểu được, một số thành phần của dược phẩm theo sáng chế có thể có nhiều chức năng. Ví dụ, một chất nhất định có thể hoạt động như cả thành phần nhũ hóa và chất làm ổn định. Trong một số trường hợp, chức năng của thành phần nhất định có thể được xem là đơn nhất, mặc dù các tính chất của nó có thể cho phép có nhiều chức năng. Theo một số phương án, mỗi thành phần của dược phẩm chứa một chất khác hoặc hỗn hợp của nhiều chất.

Thuật ngữ “thành phần” được sử dụng trong bản mô tả này có thể có nghĩa là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất.

Thuật ngữ “axit béo” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ axit béo no hoặc không no. Theo một số phương án, axit béo này là thành phần của hỗn hợp gồm nhiều axit béo khác nhau. Theo một số phương án, axit béo này có trung bình khoảng tám đến ba mươi nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, axit béo này có trung bình khoảng 12 đến 20, 14 đến 20, hoặc 16 đến 18 nguyên tử cacbon. Các axit béo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit xetylic, axit stearic, axit lauric, axit myristic, axit erucic, axit palmitic, axit palmitoleic, axit capric, axit caprylic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, axit hydroxystearic, axit 12-hydroxystearic, axit xetostearic, axit isostearic, axit sesquioleic, axit sesqui-9-octadecanoic, axit sesquioctadecanoic, axit behenic, axit isobehenic, và axit arachidonic, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “rượu béo” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ rượu béo no hoặc không no. Theo một số phương án, rượu béo là thành phần trong hỗn hợp gồm các rượu béo khác nhau. Theo một số phương án, rượu béo này có trung bình khoảng 12 đến 20, 14 đến 20, hoặc 16 đến 18 nguyên tử cacbon. Rượu béo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu stearyllic, rượu laurylic, rượu palmityllic, rượu xetylic, rượu caprylic, rượu caprylylic, rượu oleylic, rượu linolenylic, rượu arachidonic, rượu behenyllic, rượu isobehenyllic, rượu selachyllic, rượu chimyllic, và rượu linoleyllic, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “polyalkylen glycol” được sử dụng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ polyme chứa các đơn vị monome oxyalkylen, hoặc copolyme gồm các đơn vị monome oxyalkylen khác nhau, trong đó nhóm alkylen có 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “oxyalkylen” được sử dụng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức –O-alkylen-. Theo một số phương án, polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

Thuật ngữ “este béo của sorbitan” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các sản phẩm thu được từ sorbitan hoặc sorbitol và các axit béo và, tùy ý, các đơn vị poly(etylen glycol), kể cả sorbitan este và sorbitan este đã được polyetoxy hóa. Theo một số phương án, este béo của sorbitan là sorbitan este đã được polyetoxy hóa.

Thuật ngữ “sorbitan este” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp của các hợp chất, thu được bằng cách este hóa sorbitol và ít nhất một axit béo. Các axit béo có thể được dùng để tạo ra sorbitan este bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit béo được bộc lộ trong bản mô tả này. Các sorbitan este thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi Span™ (do Uniqema cung cấp), mà bao gồm Span 20 (sorbitan monolaurat), 40 (sorbitan monopalmitat), 60 (sorbitan monostearat), 65 (sorbitan tristearat), 80 (sorbitan monooleat), và 85 (sorbitan trioleat). Các sorbitan este thích hợp khác bao gồm các este được liệt kê trong ấn phẩm: R. C. Rowe and P. J. Shesky, *Handbook of pharmaceutical excipients*, (2006), tái bản lần thứ 5, được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn

Thuật ngữ “sorbitan este đã được polyetoxy hóa” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp của chúng, thu được bằng cách etoxy hóa sorbitan este. Phần polyoxyetylen của hợp chất này có thể nằm giữa este béo và gốc sorbitan. Thuật ngữ “sorbitan este” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất, hoặc hỗn hợp gồm các hợp chất, thu được bằng cách este hóa sorbitol và ít nhất một axit béo. Các axit béo có thể được dùng để tạo ra sorbitan este đã được polyetoxy hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp này có khoảng 2 đến 200 đơn vị

oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp này có khoảng 2 đến 100 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp này có khoảng 4 đến 80 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp này có khoảng 4 đến 40 đơn vị oxyetylen. Theo một số phương án, phần polyoxyetylen của hợp chất hoặc hỗn hợp này có khoảng 4 đến 20 đơn vị oxyetylen. Sorbitan este đã được polyetoxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi Tween™ (do Uniqema cung cấp), mà bao gồm Tween 20 (POE(20) sorbitan monolaurat), 21 (POE(4) sorbitan monolaurat), 40 (POE(20) sorbitan monopalmitat), 60 (POE(20) sorbitan monostearat), 60K (POE(20) sorbitan monostearat), 61 (POE(4) sorbitan monostearat), 65 (POE(20) sorbitan tristearat), 80 (POE(20) sorbitan monooleat), 80K (POE(20) sorbitan monooleat), 81 (POE(5) sorbitan monooleat), và 85 (POE(20) sorbitan trioleat). Chữ viết tắt “POE” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ polyoxyetylen. Số chỉ dẫn sau chữ viết tắt POE chỉ số lượng đơn vị oxyetylen lặp lại trong hợp chất này. Các sorbitan este đã được polyetoxy hóa thích hợp khác bao gồm polyoxyetylen sorbitan este của axit béo đã được liệt kê trong ấn phẩm: R. C. Rowe and P. J. Shesky, *Handbook of pharmaceutical excipients*, (2006), tái bản lần thứ 5, được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, sorbitan este đã được polyetoxy hóa là polysorbat. Theo một số phương án, sorbitan este đã được polyetoxy hóa là polysorbate 20.

Thuật ngữ “este béo của glyxeryl” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ monoglyxerit, diglyxerit hoặc triglyxerit của các axit béo. Các este béo của glyxeryl có thể tùy ý được thế bằng các nhóm axit sulfonic, hoặc muối được dụng của nó. Các axit béo thích hợp để tạo ra glyxerit của các axit béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit béo được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, este béo của glyxeryl là mono-glyxerit của axit béo có 12 đến 18 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, este béo của glyxeryl là glyxeryl stearat.

Thuật ngữ “triglyxerit” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ triglyxerit của axit béo. Theo một số phương án, triglyxerit là triglyxerit mạch vừa.

Thuật ngữ “alkylen glycol” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-O\text{-alkylen-}$, trong đó nhóm alkylen có 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkylen glycol là propylen glycol (1,2-propandiol).

Thuật ngữ “polyetylen glycol” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ polyme chứa các đơn vị monome etylen glycol có công thức $-O\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$. Các polyetylen glycol thích hợp có thể có nhóm hydroxyl tự do ở mỗi đầu tận cùng của phân tử polyme, hoặc có thể có một hoặc nhiều nhóm hydroxyl đã được este hóa bằng alkyl thấp, ví dụ, nhóm metyl. Các chất dẫn xuất của polyetylen glycol có nhóm carboxy có thể este hóa được cũng là thích hợp. Polyetylen glycol hữu dụng theo sáng chế có thể là polyme có chiều dài mạch hoặc phân tử lượng bất kỳ, và có thể có nhánh. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 200 đến 9000. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 200 đến 5000. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 200 đến 900. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của polyetylen glycol là khoảng 400. Các polyetylen glycol thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol-200, polyetylen glycol-300, polyetylen glycol-400, polyetylen glycol-600, và polyetylen glycol-900. Số chỉ dẫn sau dấu gạch ngang trong tên hóa chất chỉ phân tử lượng trung bình của polyme.

Cần phải hiểu thêm rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để làm rõ, đã được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án, cũng có thể được cung cấp riêng hoặc cung cấp trong các tổ hợp con thích hợp bất kỳ.

Các phương pháp

Dược phẩm theo sáng chế là hữu ích để điều trị các rối loạn ở da. Theo một số phương án, chứng rối loạn ở da là các rối loạn da có bọt nước tự miễn như bệnh pemphigut thông thường (PV) hoặc pemphigut bọt nước (BP). Theo

một số phương án, chứng rối loạn ở da là bệnh vảy nến (ví dụ, bệnh vảy nến thông thường), bệnh viêm da cơ địa, chứng phát ban ở da, kích ứng da, da nhạy cảm (ví dụ, bệnh viêm da do tiếp xúc hoặc bệnh viêm da dị ứng do tiếp xúc). Ví dụ, một số hợp chất nhất định bao gồm một vài dược phẩm khi được dùng khu trú có thể khiến da nhạy cảm. Theo một số phương án, việc dùng đồng thời hoặc việc dùng lần lượt các dược phẩm khu trú theo sáng chế cùng với chất gây ra sự nhạy cảm không mong muốn có thể có lợi trong việc điều trị hiện tượng nhạy cảm không mong muốn hoặc bệnh viêm da đó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị các tác dụng phụ đối với da của các dược phẩm khác bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, nhiều dược chất gây ra các phản ứng dị ứng không mong muốn mà có thể biểu hiện ở phát ban dạng mụn trứng cá hoặc bệnh viêm da có liên quan. Các dược chất làm ví dụ mà có các tác dụng phụ không mong muốn như vậy bao gồm các thuốc chống ung thư như gefitinib, cetuximab, erlotinib, và các dược chất tương tự. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng toàn thân hoặc dùng khu trú (ví dụ, khu trú gần vùng viêm da) kết hợp với (ví dụ, đồng thời hoặc lần lượt) dược chất có tác dụng phụ không mong muốn đối với da. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng khu trú cùng với một hoặc nhiều dược phẩm khác, trong đó các dược phẩm khác này khi được dùng khu trú mà không dùng dược phẩm theo sáng chế gây ra bệnh viêm da do tiếp xúc, nhạy cảm tiếp xúc kiểu dị ứng, hoặc rối loạn tương tự ở da. Do đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm khu trú còn chứa dược chất bổ sung mà có thể gây ra bệnh viêm da, các rối loạn ở da, hoặc các tác dụng phụ có liên quan.

Thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân” được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị bệnh được mong muốn ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá

thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc nhà lâm sàng khác.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị bệnh” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ một hoặc nhiều hoạt động (1) phòng ngừa bệnh; ví dụ, phòng ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà có khả năng mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng vẫn chưa có hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh và/hoặc triệu chứng); và (3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung, ví dụ, các chất hóa trị liệu, chất chống viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch, cũng như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK, ví dụ, các chất đã được bộc lộ trong WO 2006/056399, hoặc các chất khác có thể được sử dụng kết hợp với các dược phẩm theo sáng chế để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến JAK. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời hoặc lần lượt.

Chất hóa trị liệu làm ví dụ bao gồm các chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), thalidomide, revlimid, và các chất phá hủy ADN như melphalan, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristine, etoposide, carmustine, và các chất tương tự.

Các steroid làm ví dụ bao gồm corticosteroid như dexamethasone hoặc prednisone.

Các chất ức chế Bcr-Abl làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và muối được dụng của chúng, thuộc các thể hệ và các loại đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/578,491.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120.

Các chất ức chế RAF thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 00/09495 và WO 05/028444.

Các chất ức chế FAK thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, đặc biệt là để điều trị các bệnh nhân kháng imatinib hoặc chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, corticosteroid như dexamethasone được sử dụng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế trong đó dexamethasone được dùng gián đoạn trái ngược với việc sử dụng liên tục.

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hoạt chất được đánh dấu (được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật chụp ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* lẫn *in vivo*, để định vị và định lượng JAK trong các mẫu mô, bao gồm người, và để xác định các phối tử JAK nhờ tác dụng ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm JAK bao gồm các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ này.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị. Hợp chất “đã được đánh dấu bằng đồng vị” hoặc “đã được đánh dấu bằng phóng xạ” là hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất

theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H (còn được viết là D đối với đơteri), ^3H (còn được viết là T đối với triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Nuclit phóng xạ mà được đưa vào các hợp chất được đánh dấu bằng phóng xạ này phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ đó. Ví dụ, đối với thử nghiệm đánh dấu JAK *in vitro* và thử nghiệm cạnh tranh, các hợp chất mà chứa ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S hoặc sẽ thường là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br sẽ thường là hữu dụng nhất.

Cần phải hiểu rằng “hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ” hoặc “hợp chất đã được đánh dấu” là hợp chất chứa ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Kit

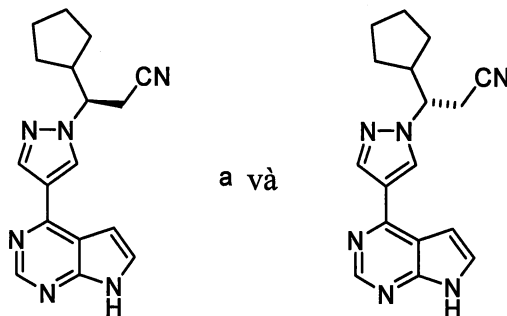
Sáng chế còn đề xuất các kit dược phẩm hữu dụng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến JAK, như bệnh ung thư, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm theo sáng chế. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần kit dược phẩm thông thường khác nhau, ví dụ, vật chứa chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như dễ được nhận thấy đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn (sử dụng) ở dạng tờ đánh kèm hoặc nhãn, thể hiện lượng các thành phần sẽ được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần, cũng có thể có trong kit này.

Sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn nhờ các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được biến đổi để tạo ra các kết quả gần như tương đương. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các thành phần nêu

trong các dược phẩm làm ví dụ (như Ví dụ 3), trong đó các thành phần này có mặt với các lượng nêu trong các bảng từ 2 đến 5.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: (3R)- và (3S)-3-Xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril



Bước 1. (2E)- và (2Z)-3-Xyclopentylacrylonitril

Dung dịch chứa diethyl xyanomethylphosphonat (39,9ml, 0,246mol) trong THF (300ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1,0 M kali tert-butoxit trong THF (235ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, tiếp theo làm lạnh lại đến 0°C, vào thời điểm đó dung dịch chứa xyclopentancarbaldehyt (22,0g, 0,224mol) trong THF (60ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Bể được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 64 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa diethyl ete và nước, phần nước được chiết bằng ba phần ete, tiếp theo bằng hai phần etyl axetat. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp chứa 24,4g các chất đồng phân olefin, được sử dụng không cần tinh chế thêm (89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefin), 6,37 (t, 1H, cis olefin), 5,29 (dd, 1H, trans olefin), 5,20 (d, 1H, cis olefin), 3,07-2,95 (m, 1H, sản phẩm cis), 2,64-2,52 (m, 1H, sản phẩm trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Bước 2. (3R)- và (3S)-3-Xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril

3-xyclopentylacrylonitril (15g, 0,12mol) (ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân cis và trans) , tiếp theo là DBU (15ml, 0,10mol), được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (15,0g, 0,0476mol) trong ACN (300ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. ACN được làm bay hơi. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, và dung dịch này được rửa bằng dung dịch HCl 1,0N. Lớp nước được chiết ngược bằng ba phần etyl axetat. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để tạo ra siro nhớt và trong, mà được hòa tan trong etanol và làm bay hơi vài lần để loại bỏ etyl axetat, để tạo ra 19,4g sản phẩm cộng triệt quang (93%). Các chất đồng phân đối ảnh được phân tách theo phương pháp HPLC điều chế, (OD-H, 15% etanol/hexan) và được sử dụng riêng ở bước tiếp theo để tạo ra thành phẩm tương ứng của chúng. Đã phát hiện ra rằng các thành phẩm (xem Bước 3) thu được từ từng chất đồng phân đối ảnh đã được phân tách là các chất ức chế JAK có hoạt tính; tuy nhiên, thành phẩm thu được từ pic thứ hai để rửa giải ra khỏi HPLC điều chế có hoạt tính mạnh hơn so với chất đồng phân đối ảnh của nó.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES):437 (M+1).

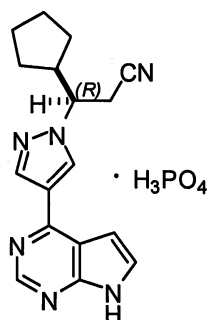
Bước 3. (3R)- và (3S)-3-Xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril

TFA (16ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril (6,5g, 0,015mol, chất đồng phân đối ảnh R hoặc S đã được phân tách như nêu trên) trong DCM (40ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ. Dung môi và TFA được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và cô bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay hai lần nữa để loại bỏ càng nhiều TFA càng tốt. Sau đó, phần cặn được khuấy với

etylendiamin (4ml, 0,06mol) trong metanol (30ml) qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, nước được bổ sung vào và sản phẩm được chiết vào ba phần etyl axetat. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, gạn và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien metanol/DCM). Hỗn hợp thu được được tinh chế tiếp theo phương pháp HPLC điều chế/MS (rửa giải C18 bằng gradien ACN/H₂O chứa 0,15% NH₄OH) để tạo ra sản phẩm (2,68g, 58%).

¹H NMR (400 MHz, D₆-dmsO): δ 12,11 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); MS (ES):307(M+1).

Ví dụ 2: Muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril



(R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril (153,5mg) và axit phosphoric (56,6mg), tiếp theo là rượu isopropylic (IPA) (5,75ml), được bổ sung vào ống nghiệm. Hỗn hợp thu được được đun nóng thành hỗn hợp trong, làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy trong 2 giờ nữa. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng 0,6ml IPA lạnh. Bánh lọc này được làm khô trong chân không đến khối lượng không đổi để tạo ra sản phẩm muối cuối cùng (171,7mg).

Muối của axit phosphoric được chỉ ra là muối theo tỷ lệ 1:1 bằng phân tích ¹H NMR và độ kết tinh được xác nhận theo phương pháp nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) tạo ra pic nhọn nóng

chảy ở nhiệt độ khoảng 198,66°C. Sản phẩm này thể hiện sự hao hụt khối lượng rất ít đến 200°C theo phương pháp TGA.

Ví dụ 3: Bào chế được phẩm dạng kem dầu trong nước chứa muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentyl propannitril

Chế phẩm dạng kem dầu trong nước được bào chế cho muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril (theo Ví dụ 2) ở nồng độ 0,5, 1,0 và 1,5% theo khối lượng được phẩm (đương lượng bazơ tự do). Các thành phần đối với ống loại 15 gam được cung cấp trong Bảng 2 dưới đây. Dược phẩm ở cả ba nồng độ là giống nhau, ngoại trừ việc điều chỉnh lượng nước tinh khiết dựa trên lượng hoạt chất. Tất cả các tá dược được sử dụng trong dược phẩm này đều ở cấp độ dược điển (tức là, USP/NF hoặc BP) hoặc được chấp thuận để sử dụng trong các sản phẩm dùng khu trú.

Công thức định lượng cho các mẻ 400kg đại diện của dược phẩm dạng kem theo Ví dụ 2 ở nồng độ 0,5, 1,0 và 1,5% cũng lần lượt được thể hiện trong các bảng 3, 4, và 5.

Bảng 2

CÔNG THỨC		Chức năng	Tỷ lệ phần trăm của tổng (% theo khối lượng)	Gam/ống
PHA	THÀNH PHẦN			
Paraben	Propylen Glycol USP	Dung môi	10,00	1,5
	Metyl Paraben NF	Chất bảo quản kháng vi khuẩn	0,10	0,015
	Propyl Paraben NF	Chất bảo quản kháng vi khuẩn	0,05	0,0075
Xanthan Gum	Propylen Glycol USP	Dung môi	5,00	0,75
	Gôm xanthan NF	Chất tạo huyền phù, làm ổn định, làm tăng độ nhớt	0,40	0,06
Dầu	Dầu khoáng nhẹ NF	Chất làm mềm, dung môi	4,00	0,6
	Glyxeryl stearat SE	Chất nhũ hóa	3,00	0,45
	Polysorbate 20	Chất nhũ hóa/làm	1,25	0,1875

CÔNG THỨC		Chức năng	Tỷ lệ phần trăm của tổng (%) theo khối lượng)	Gam/ống
PHA	THÀNH PHẦN			
	NF	Ổn định		
	Vazolin trắng USP	Chất giữ ẩm	7,00	1,05
	Rượu xetylic NF	Chất làm đặc, chất cải thiện độ đặc	3,00	0,45
	Rượu stearyllic NF	Chất làm đặc	1,75	0,2625
	Dimethicon 360 NF	Chất bảo vệ da	1,00	0,15
	Triglyxerit mạch vừa NF	Chất làm mềm, dung môi	5,00	0,75
Dung dịch nước/ Hoạt chất	Nước tinh khiết USP	Dung môi	50,24 - 48,92	7,536 – 7,338
	Edetat dinatri USP	Tác nhân chelat hóa	0,05	0,0075
	Polyetylen Glycol USP	Dung môi	7,00	1,05
	Ví dụ 2 *	Hoạt chất	0,66 – 1,98	0,099 – 0,297
Cuối cùng	Phenoxyetanol BP	Chất bảo quản kháng vi khuẩn	0,50	0,075
	Tổng		100,00%	15

*1,32% theo Ví dụ 2 tương đương với 1,0% (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentylpropannitril ở dạng bazơ tự do

Bảng 3

Thành phần	Kilogram	Tỷ lệ phần trăm (khối lượng/khối lượng)
Muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril (theo Ví dụ 2)	2,64 (muối phosphat) / 2,0 (dạng bazơ tự do)	0,66 (muối phosphat) / 0,5 (dạng bazơ tự do)
Propylen Glycol USP	40,0	10,00
Metyl Paraben NF	0,4	0,10
Propyl Paraben NF	0,2	0,05
Propylen Glycol USP	20,0	5,00
Gôm xanthan NF	1,6	0,40
Dầu khoáng nhẹ NF	16,0	4,00
Glyxeryl stearat SE	12,0	3,00
Polysorbate 20 NF	5,0	1,25
Vazolin trắng USP	28,0	7,00
Rượu xetylic NF	12,0	3,00
Rượu stearyllic NF	7,0	1,75
Dimethicon 360 NF	4,0	1,00
Triglyxerit mạch vừa NF	20,0	5,00
Nước tinh khiết USP (gần đúng)	201	50,25
Edetat dinatri USP	0,2	0,05
Polyetylen Glycol USP	28,0	7,00
Phenoxyetanol BP	2,0	0,5
Tổng (gần đúng)	400,0	100

Bảng 4

Thành phần	Kilogram	Phần trăm (khối lượng)
Muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril (theo Ví dụ 2)	5,28 (muối phosphat) / 4,0 (dạng bazơ tự do)	1,32 (muối phosphat) / 1,00 (dạng bazơ tự do)
Propylen Glycol USP	40,0	10,00
Metyl Paraben NF	0,4	0,10
Propyl Paraben NF	0,2	0,05
Propylen Glycol USP	20,0	5,00
Gôm xanthan NF	1,6	0,40
Dầu khoáng nhẹ NF	16,0	4,00
Glyxeryl stearat SE	12,0	3,00
Polysorbate 20 NF	5,0	1,25
Vazolin trắng USP	28,0	7,00
Rượu xetylic NF	12,0	3,00
Rượu stearyl NF	7,0	1,75
Dimethicone 360 NF	4,0	1,00
Triglyxerit mạch vừa NF	20,0	5,00
Nước tinh khiết USP (gần đúng)	198,5	49,6
Edetat dinatri USP	0,2	0,05
Polyetylen Glycol USP	28,0	7,00
Phenoxyetanol BP	2,0	0,5
Tổng (gần đúng)	400,0	100

Bảng 5

Thành phần	Kilogam	Phần trăm (khối lượng)
Muối axit phosphoric của (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril (theo Ví dụ 2)	7,92 (muối phosphat) / 6,0 (dạng bazơ tự do)	1,98 (muối phosphat) / 1,5 (dạng bazơ tự do)
Propylen Glycol USP	40,0	10,00
Metyl Paraben NF	0,4	0,10
Propyl Paraben NF	0,2	0,05
Propylen Glycol USP	20,0	5,00
Gôm xanthan NF	1,6	0,40
Dầu khoáng nhẹ NF	16,0	4,00
Glyxeryl stearat SE	12,0	3,00
Polysorbate 20 NF	5,0	1,25
Vazolin trắng USP	28,0	7,00
Rượu xetylic NF	12,0	3,00
Rượu stearyl NF	7,0	1,75
Dimethicon 360 NF	4,0	1,00
Triglyxerit mạch vừa NF	20,0	5,00
Nước tinh khiết USP (gần đúng)	195,5	48,9
Edetat dinatri USP	0,2	0,05
Polyetylen Glycol USP	28,0	7,00
Phenoxyetanol BP	2,0	0,5
Tổng (gần đúng)	400,0	100

Các chế phẩm kem dầu trong nước được bào chế theo quy trình sau đây ở quy mô 3,5kg hoặc 400kg (khi được sản xuất ở mẻ cỡ 3,5kg, thì các lượng trong các bảng từ 3 đến 5 được lấy theo tỷ lệ thích hợp). Một số mẻ có một số thay đổi nhỏ do tăng quy mô, như kích thước của bình trộn và máy trộn. Nói chung, máy khuấy đĩa có lưỡi trộn lực cắt cao và thấp là thích hợp cho quy trình này. Hình 1 là lưu đồ thể hiện quy trình bào chế chế phẩm dầu trong nước. (R)-3-(4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril được gọi là “API” trong bản mô tả này.

Quy trình

1. Pha paraben được điều chế bằng cách trộn metyl và propyl paraben với một phần propylen glycol (xem tỷ lệ % trong các bảng 2 đến 5).
2. Tiếp theo, pha gôm xanthan được điều chế bằng cách trộn gôm xanthan với propylen glycol (xem tỷ lệ % trong các bảng 2 đến 5).

3. Sau đó, pha dầu được điều chế bằng cách trộn dầu khoáng nhẹ, glyxeryl stearat, polysorbate 20, vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearyllic, dimethicon và triglyxerit mạch vừa. Pha này được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C để nóng chảy và tạo ra hỗn hợp đồng nhất.
4. Tiếp theo, pha nước được điều chế bằng cách trộn nước tinh khiết, polyetylen glycol, và dinatri EDTA. Pha này được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C.
5. Pha nước thu được theo bước 4, pha paraben thu được theo bước 1, và Ví dụ 2 (muối phosphat của API) được kết hợp để tạo ra hỗn hợp.
6. Sau đó, pha gồm xanthan thu được theo bước 2 được bổ sung vào hỗn hợp thu được theo bước 5.
7. Tiếp theo, pha dầu thu được theo bước 3 được kết hợp khi khuấy bằng lực cắt cao với hỗn hợp thu được theo bước 6 để tạo ra nhũ tương.
8. Sau đó, phenoxyetanol được bổ sung vào nhũ tương thu được theo bước 7. Tiếp tục trộn, và sau đó sản phẩm này được làm nguội trong khi trộn bằng lực cắt thấp.

Các mẻ đồng nhất hơn trên quy mô lớn hơn (ví dụ, 140kg) có thể thu được bằng cách bổ sung từ từ sản phẩm theo Ví dụ 2 vào pha nước và sau đó kết hợp với các pha khác. Tương tự, các mẻ đồng nhất hơn có thể thu được bằng cách làm nguội từ từ (ví dụ, bằng cách sử dụng nước ở nhiệt độ phòng trong áo ngoài của bình phản ứng, mà không phải là nước ở nhiệt độ thấp hơn).

Các kết quả phân tích cho được phẩm dạng kem và các nghiên cứu về tính ổn định

A. Phương pháp

Hình thức bên ngoài của kem được kiểm tra bằng mắt thường. Độ nhớt được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ nhớt Brookfield ở 25°C. Độ pH được đo đối với được phẩm dạng kem thành phẩm. Thử nghiệm giới hạn vi khuẩn được thực hiện theo Dược điển Mỹ (US Pharmacopeia - USP). Khối lượng nhồi được phân tích theo thử nghiệm trong quy trình khi nhồi kem vào ống.

Thử nghiệm, các chất có liên quan, đặc điểm nhận dạng và tính đồng nhất về hàm lượng được xác định trong được phẩm theo phương pháp HPLC pha

đảo gradien kèm theo phát hiện bằng UV ở bước sóng 294nm. HPLC Waters được sử dụng với cột Zorbax SB-C18 (3,5 μ m, 4,6 x 150mm) với lưu tốc 1,0ml/phút, nhiệt độ 40°C bằng cách sử dụng Pha động A 2ml TFA vào 4l nước (0,05% TFA), hoặc Pha động B 2ml TFA vào 4l metanol (0,05% TFA).

B. Kết quả

Kết quả được thể hiện dưới đây đối với mẻ 3,5kg ở nồng độ 0,5%, 1% và 1,5% hợp chất thu được theo Ví dụ 2 (dạng bazơ tự do (API)) (Bảng 6).

Bảng 6

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Nồng độ			
		Giả được	0,5% khối lượng	1,0% khối lượng	1,5% khối lượng
Hình thức bên ngoài	Nhũ tương mịn, màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả thông báo	6,5	3,6	3,3	3,1
Độ nhớt	Kết quả thông báo	96,500	66,500	64,800	72,900
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	NA	100,0	102,0	102,0
Các chất có liên quan API	Kết quả thông báo	ND*	ND*	ND*	ND*
Thử nghiệm về tính đồng nhất theo hàm lượng	90-110% RSD: $\leq$ 5%	Phía trên	NA	100 100	101 101
		Ở giữa	NA	100 100	101 102
		Ở đáy	NA	100 100	102 102
		%RSD trung bình	NA	100 0,0	102 0,5

Dữ liệu về độ ổn định của các mẻ dược phẩm dạng kem ở các nồng độ 0,5%, 1,0% và 1,5% theo khối lượng được bảo quản trong ống nhôm loại 15 gam được thể hiện trong các bảng 7 đến 10 và 19 đến 20. Ngoài ra, dữ liệu về độ ổn định của các mẻ dược phẩm dạng kem ở nồng độ 0,5%, 1,0% và 1,5% theo khối lượng đựng trong các lọ thủy tinh màu hổ phách (loại 2 oz. (59,15cm³) có nắp teflon) được thể hiện trong các bảng 13 đến 17, trong khi dữ liệu về độ ổn định dài hơn cho dược phẩm ở nồng độ 1,0% theo khối lượng

đựng trong các lọ thủy tinh màu hổ phách loại 16 oz. (473,18cm³) được thể hiện trong bảng 11 và bảng 12. Dữ liệu sơ bộ về độ ổn định của thuốc thành phẩm không thể hiện tính bất ổn định về mặt hóa học sau 3 tháng bảo quản ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong cả hai loại hình bao gói. Thay đổi về độ nhớt được phát hiện thấy sau 3 tháng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% đối với dược phẩm được bảo quản trong các lọ thủy tinh màu hổ phách. Tuy nhiên, việc kiểm tra vật lý đối với sản phẩm này không chỉ ra bất kỳ hiện tượng tách pha nào.

Các tiêu chí chấp nhận được thể hiện dưới đây.

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng
Độ pH	Kết quả báo cáo
Hao hụt khối lượng	Kết quả báo cáo
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo
Thử nghiệm API (%)	từ 90,0% đến 110,0% trị số trên nhãn
Các chất có liên quan đến API (RRT:Diện tích %)	Kết quả báo cáo
Tổng lượng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	Kết quả báo cáo
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	NMT 100 CFU/g
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	NMT 10 CFU/g

Bảng 7: Dữ liệu về độ ổn định đối với kem ở nồng độ 0,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	0	1	3	6
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,6	3,6	3,6	3,6
Hao hụt khối lượng	Không áp dụng	Không áp dụng	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	23400	29900	25400	24900
Thử nghiệm API (%)	103,7	107,2	102,5	105,9
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	ND	ND	1,09:0,15 1,18:0,19	ND
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	NA	NA	0,34	NA

MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	NA	<10	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	NA	<10	<10

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	9	12	18	24
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,5	3,5	3,5	3,6
Hao hụt khối lượng	0,0	0,0	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	26000	23000	20900	22500
Thử nghiệm API (%)	105,4	105,7	104,4	104,0
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	1,10:0,10	1,09:0,14	0,95:0,18 1,09:0,20	0,11:0,24 0,95:0,23 1,11:0,08
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	0,10	0,14	0,38	0,55
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	<10	NA	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	<10	NA	<10

Bảng 8: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 0,5% về khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	0 tháng	1 tháng	3 tháng	6 tháng
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,6	3,6	3,6	3,5
Hao hụt khối lượng	NA	NA	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	23400	26300	19800	18600
Thử nghiệm API (%)	103,7	103,1	105,3	105,0
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	ND	ND	1,09:0,14	1,32: 0,21 1,39: 0,40
Tổng các chất có liên	NA	NA	0,14	0,61

quan (RRT:Diện tích %)				
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	NA	<10	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	NA	<10	<10

Bảng 9: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,5% khối lượng ở 25°C/ độ ẩm tương đối 60% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	0	1	3	6
Về bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,2	3,1	3,2	3,1
Hao hụt khối lượng	NA	NA	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	29433	35800	27400	26200
Thử nghiệm API (%)	102,7	104,9	103,9	105,0
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	ND	ND	1,09;0,14	ND
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	NA	NA	0,14	ND
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	NA	<10	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	NA	<10	<10

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	9	12	18	24
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,4	3,1	3,1	3,1
Hao hụt khối lượng	0,0	0,0	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	25600	23800	21200	22200
Thử nghiệm API (%)	103,7	105,0	102,6	103,0

Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	1,10:0,12	1,09:0,13	1,09:0,21	0,20:0,09 0,95:0,07 1,11:0,10
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	0,12	0,13	0,21	0,26
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	ND	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	ND	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	ND	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	<10	ND	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	<10	ND	<10

Bảng 10: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	0 tháng	1 tháng	3 tháng	6 tháng
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,2	3,1	3,2	3,1
Hao hụt khối lượng (g)	NA	NA	0,0	0,0
Độ nhớt (cps)	29433	29800	22400	16300
Thử nghiệm API	102,7	104,9	103,0	104,4
Các chất có liên quan API RRT:Diện tích %	ND	ND	1,09:0,14	1,32:0,20 1,39:0,34
Tổng chất có liên quan	NA	NA	0,14	0,54
Sinh vật không được chấp nhận	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
<i>P.Aeruginosa</i>	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
<i>S.Aureus</i>	Không có mặt/1g	NA	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
Tổng sinh vật ưa khí	<10	NA	<10	<10
Tổng nấm men và nấm mốc	<10	NA	<10	<10

Bảng 11: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 16 oz. (473,18cm³))

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)			
	0	3	6	12
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,5	3,3	3,3	3,3
Độ nhớt (cps)	35700	25600	21200	21400
Thử nghiệm API	102,5	98,6	101,5	99,2
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	0,89:0,08 1,15:0,19	0,11:0,20	ND	0,88:NQ
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	0,27	0,20	NA	0,20
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	<10	<10	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	<10	<10	<10

NA: Không áp dụng ND: Không phát hiện được NQ: Không định lượng được

Bảng 12: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 16 oz. (473,18cm³))

Thử nghiệm	Thời gian (tháng)	
	0	6
Hình thức bên ngoài	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	3,5	3,2
Thử nghiệm API	102,5	100,8
Các chất có liên quan API (RRT:Diện tích %)	0,89:0,08 1,15:0,19	ND
Tổng các chất có liên quan (RRT:Diện tích %)	0,27	ND
MLT (các sinh vật không được chấp nhận)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Không có mặt/1g	Không có mặt/1g
MLT (tổng số sinh vật ưa khí)	<10	<10
MLT (Tổng số nấm men và nấm mốc)	<10	<10

Bảng 13: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 0,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,6	3,5	3,6	3,6
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	66500	71500	66000	56800
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	100,0	101,0	100,0	100,0
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *

*Không phát hiện được

Bảng 14: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 0,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,6	3,6	3,5	3,6
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	66500	63900	51900	39000
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	100,0	99,0	98,0	102,0
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *

*Không phát hiện được

Bảng 15: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,3	3,2	3,2	3,3
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	64800	69300	61400	50500
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	102,0	102,0	103,0	102,5
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *

*Không phát hiện được

Bảng 16: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,3	3,2	3,2	3,3
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	64800	57900	55100	33500
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	102,0	102,0	101,0	103,0

Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *
-----------------------	-----------------	------	------	------	------

*Không phát hiện được

Bảng 17: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,1	2,9	3,1	3,2
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	72900	66600	62400	60300
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	101,7	101,7	101,7	104,3
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *

*Không phát hiện được

Bảng 18: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,5% theo khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (lọ thủy tinh màu hổ phách loại 2 oz. (59,15cm³))

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Kem mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,1	3,1	3,1	3,2
Độ nhớt (cps)	Kết quả báo cáo	72900	62500	53000	43800
Thử nghiệm (%)	90,0% đến 110,0%	101,7	103,0	102,0	104,3
Các chất có liên quan	Kết quả	ND *	ND *	ND *	ND *

* Không phát hiện được

Bảng 19: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)	
		0 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Nhũ tương mịn màu trắng	Phù hợp	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,3	3,2
Thử nghiệm (%)	90,0% đến 110,0%	102,2	101,7
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND*	ND*

* Không phát hiện được

Bảng 20: Dữ liệu về độ ổn định của kem ở nồng độ 1,0% theo khối lượng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (ống nhôm loại 15 gam)

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận	Thời gian (tháng)			
		0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hình thức bên ngoài	Nhũ tương mịn màu trắng	Phù hợp	-	-	Phù hợp
Độ pH	Kết quả báo cáo	3,3	-	-	3,2
Thử nghiệm API (%)	90,0% đến 110,0%	102,2	103,5	103,8	101,7
Các chất có liên quan	Kết quả báo cáo	ND *	ND *	ND *	ND *

* Không phát hiện được

Ví dụ 4: Thử nghiệm về độ hòa tan

Để xác định độ hòa tan của (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril (dạng bazơ tự do) hoặc muối phosphat của nó, khoảng 5ml dung môi tiềm năng được bổ sung vào khoảng 50mg API hoặc muối của nó ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được tạo huyền phù và được quay trên bánh quay. Nếu hỗn hợp này trở thành dung dịch trong, thì nguyên liệu rắn được bổ sung nhiều hơn. Sau đó, huyền phù này được tạo huyền phù trong 24 giờ. Các mẫu được lọc qua bộ lọc có cỡ lỗ 0,2 micron. Các phần lỏng được thu gom và pha loãng bằng dung dịch nước metanol/nước theo tỷ lệ 50/50. Nồng độ của các mẫu đã được pha loãng được phân tích theo phương pháp HPLC. Nếu bazơ tự do hoặc muối hầu như không hòa tan, thì các kết quả chỉ là gần đúng.

Bảng 21

Dung môi tiềm năng	Độ hòa tan của muối phosphat (mg/ml)	Độ hòa tan của bazo tự do (mg/ml)
Nước	2,7	2,0
độ pH=4, dung dịch đệm xitric, 0,1M	1,5	1,1
độ pH=6, dung dịch đệm xitric, 0,1M	0,2	0,15
Etanol	7,3	5,5
Isopropanol	0,6	0,45
Rượu benzylic	3	2,3
Propylen glycol	24	18,2
PEG 200	23	17,4
PEG 300	14	10,6
Glyxerin	11	8,3
Transcutol	10	7,6
Trolamin	51	38,6
Nước/PEG 200 (50/50)	23	17,4
Nước/glyxerin (50/50)	21	15,9
Nước/glyxerin/trolamin (40/40/20)	18	13,6
Isopropyl myristat	<0,1	0,08
Isosorbit đimetyl ete	0,4	0,3
Dầu khoáng	<0,1	0,08
Rượu olelylic	0,1	0,08
Dimethicon	<0,2	0,15
Benzoat của rượu có 12 đến 15 nguyên tử C	<0,2	0,15
Caprylic triglyxerit	<0,2	0,15

Ví dụ 5: Các dược phẩm khu trú khác

Ba dược phẩm khu trú khác nhau kết hợp muối phosphat của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril cũng được bào chế. Dược phẩm dạng kem 1% theo khối lượng đã được phân tán (dạng bào chế nước trong dầu), thuốc mỡ khan 1% theo khối lượng, và nước xức 1% theo khối lượng được tổng kết trong Bảng 22 (tỷ lệ phần trăm được tính theo bazo tự do). Mỗi dược phẩm chứa 1% theo khối lượng muối phosphat của API có độ nhớt thấp hơn so với giả dược (ở giả dược, lượng còn lại là nước). Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể nào, tin rằng độ nhớt thấp hơn là do bản chất điện phân của muối phosphat. Độ nhớt của các dược phẩm này và giả dược theo thời gian được thể hiện trong Bảng 23. Kem đã được phân tán 1% (dạng bào chế nước trong dầu) thể hiện sự tách nước sau hai và bốn tuần gây lão hóa ở nhiệt độ 40°C, trong khi nước xức 1% và dược phẩm dạng kem đã hòa tan 1% (dạng bào chế dầu trong nước) không thể hiện

sự tách nước. Dược phẩm dạng kem đã hòa tan 1% thường có độ nhớt cao hơn nước xức 1%.

Bảng 22

Thành phần	Nước xức 1% theo khối lượng	Kem đã được phân tán 1% theo khối lượng	Mỡ 1% theo khối lượng
Nước tinh khiết USP	52,03	39,48	
Polyetylen glycol 200 USP	7,00		
Hợp chất theo Ví dụ 2*	1,32	1,32	1,32
Dinatri EDTA USP	0,05	0,50	
Phenoxyetanol BP	0,50	0,50	
Propylen glycol USP	15,00	7,50	
Gôm xanthan NF	0,20		
Metylparaben NF	0,10	0,10	
Propylparaben NF	0,05	0,05	
Dầu khoáng nhẹ NF	4,00	6,00	
Glyxeryl stearat SE FDA IIG	2,00		
Polysorbate 20 NF	1,00		
Vazolin trắng USP	7,00	5,00	78,68
Rượu xetylic NF	2,50		
Rượu stearyllic NF	1,25		
Dimethicon NF	1,00	1,00	
Caprilic/capric triglycerit FDA-IIG	5,00	6,00	
Natri clorua		0,05	
Glyxerin 99% USP		7,50	
Dung dịch sorbitol 70% USP		5,00	
Sáp trắng NF		1,50	
Dầu thầu dầu đã hydro hóa NF		1,50	
Xyclomethicone NF		12,00	
Polyglyxeryl-3-diisostearat NF/BP		5,00	
Xyclomethicone (D5) NF			15,00
Parafin NF			5,00
Tổng cộng			

* 1,32% muối (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril phosphat là 1% bazơ tự do.

Bảng 23

Loại chế phẩm	Gây lão hóa		Độ nhớt		Loại trục quay/số vòng/phút	
	Thời gian	Nhiệt độ	API 1% theo khối lượng	Giả được	API 1% Theo khối lượng	Giả được
Kem đã hòa tan*	Bắt đầu		99.400	195.600	T-B/2,0	T-C/2,5
	2 tuần	Nhiệt độ phòng	67.625	80.125	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	Nhiệt độ phòng	65.875	82.750	27/2,0	27/2,0
	2 tuần	5°C	73.125	55.250	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	5°C	86.000	70.125	27/2,0	27/2,0
	2 tuần	40°C	46.375	41.875	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	40°C	47.500	50.125	27/2,0	27/2,0
Nước xúc*	Bắt đầu		24.700	70.500	T-A/4,0	27/2,0
	2 tuần	Nhiệt độ phòng	28.875	79.250	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	Nhiệt độ phòng	32.750	73.875	27/2,0	27/2,0
	2 tuần	5°C	31.750	70.250	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	5°C	34.750	75.750	27/2,0	27/2,0
	2 tuần	40°C	28.250	44.250	27/2,0	27/2,0
	4 tuần	40°C	29.125	53.000	27/2,0	27/2,0
Kem đã được phân tán	Bắt đầu		11.400	255.500	27/5,0	28/1,0
	2 tuần	nhiệt độ phòng	8.850	204.500	27/5,0	28/1,0
	4 tuần	nhiệt độ phòng	12.200	208.500	27/5,0	28/1,0
	2 tuần	5°C	9.550	226.000	27/5,0	28/1,0
	4 tuần	5°C	11.200	238.500	27/5,0	28/1,0
	2 tuần	40°C	Tách nước	185.500	27/5,0	28/1,0
	4 tuần	40°C	Tách nước	185.000	27/5,0	28/1,0

* Không quan sát thấy hiện tượng tách nước

Ví dụ 6: Thử nghiệm về mức độ thấm qua da

Ba dược phẩm khu trú khác nhau thu được theo Ví dụ 5 (Bảng 20) và được phẩm dạng kem thu được theo Ví dụ 3 (Bảng 4) được đánh giá về mức độ vận chuyển được chất qua da từ thí. Dữ liệu về mức độ thấm qua da được tổng kết trong Bảng 24. Quan sát thấy xu hướng thay đổi đáng kể trong quá trình vận chuyển được chất ở cả ba lần lặp lại đối với từng chế phẩm. Sự khác nhau về mức độ vận chuyển được chất có thể một phần là do các khác biệt giữa các mẫu da (người cho, vùng da trên cơ thể, độ dày, v.v.). Nói chung, hai dược phẩm dạng kem này thể hiện dòng vào mạnh hơn so với nước xức hoặc thuốc mỡ. Lượng tích lũy API đã được vận chuyển đối với chế phẩm thuốc mỡ là đặc biệt thấp so với ba dược phẩm còn lại và điều này, ít nhất một phần, có thể là do đặc tính khó bôi của thuốc mỡ dẫn đến diện tích bề mặt để vận chuyển bị giảm. Kết quả là, hai dược phẩm dạng kem này được chọn để phát triển tiếp, một dược phẩm ở dạng nhũ tương dầu trong nước (xem Ví dụ 3 nêu trên) và dược phẩm còn lại ở dạng nhũ tương nước trong dầu. Dựa vào độ hòa tan của được chất, nồng độ 1,0%, 1,5%, và 2,0% theo khối lượng muối phosphat của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropanitril được phát triển cho kem nền dầu trong nước (kem hòa tan) và nồng độ 1,0%, 2,0%, và 3,0% theo khối lượng được phát triển cho kem nền nước trong dầu (kem phân tán). Các quy trình thử nghiệm về mức độ thấm qua da được bộc lộ dưới đây.

Thử nghiệm về khả năng vận chuyển được chất qua da từ thí

Khả năng thấm của API trong các dược phẩm khu trú được thử nghiệm bằng cách sử dụng các mẫu da từ thí và thiết bị khuếch tán Franz. Da từ thí người đã bóc ra thu được từ ngân hàng mô trong khi thiết bị khuếch tán Franz được sản xuất theo đơn đặt hàng. Các mẫu da từ thí người, đã được định cỡ để khớp giữa khoang của người cho và khoang của người nhận, được đặt trên thiết bị khuếch tán Franz. Các dược phẩm khu trú được cân (20mg) lên giấy bóng kính, được đặt sao cho mặt có dược phẩm hướng vào da và được kẹp vào đúng vị trí. Khoang định liều được phủ bằng màng parafilm. Mặt chứa được nhồi bằng cách sử dụng nước muối chứa 4% albumin. Khoang chứa được khuấy và

giữ ở 37°C bằng cách sử dụng thiết bị gia nhiệt khối khô (Aungst B. *Fatty Acid Skin Penetration Enhancers. Pharm. Res.* 1989; 6(3):244-247). Sau 4 giờ, 1ml mẫu được loại bỏ và thay thế bằng 1ml nước muối + 4% albumin. Sau 24 giờ, toàn bộ khoang chứa được gom. Mô được kiểm tra bằng mắt thường để xem có lỗ thủng hoặc vết rách nào hay không. Các mẫu trên mặt chứa được phân tích về nồng độ của API bằng thử nghiệm LC/MS.

Các thử nghiệm về khả năng vận chuyển được chất qua da chuột

Khả năng thấm của API trong các dược phẩm khu trú được thử nghiệm bằng cách sử dụng các mẫu da chuột mới cắt đặt vào thiết bị khuếch tán Franz. Các con chuột nhắt Balb/c được cạo lông bằng cách sử dụng kỹ thuật triệt lông bằng sáp bốn ngày trước thử nghiệm. Buổi sáng của ngày thử nghiệm, chuột được gây chết không đau và lấy ra nhiều da đã được cạo lông nhất có thể, rửa và giữ ẩm bằng nước muối ở nhiệt độ 37°C cho đến khi sử dụng. Mẫu da của chuột, đã được định cỡ để khớp giữa khoang của người cho và khoang của người nhận, được đặt giữa khoang của người cho và khoang của người nhận trên thiết bị khuếch tán Franz. Diện tích lỗ hổng trên thiết bị Franz là 1cm². Các dược phẩm khu trú được cân (20mg) lên giấy bóng kính, đặt mặt có dược phẩm áp vào da và được kẹp lại đúng vị trí. Khoang định liều được phủ bằng màng parafilm. Mặt chứa được nạp bằng cách sử dụng nước muối với 4% albumin. Khoang chứa được khuấy và giữ ở 37°C bằng cách sử dụng thiết bị gia nhiệt khối khô (Aungst 1989 (nêu trên)). Sau 4 giờ, 1ml mẫu được loại bỏ và được thay thế bằng 1ml nước muối + 4% albumin. Sau 24 giờ, toàn bộ khoang chứa được gom. Mô được kiểm tra bằng mắt thường để xem có bất kỳ lỗ thủng hoặc vết rách nào hay không. Các mẫu trên mặt chứa được phân tích nồng độ của API bằng thử nghiệm LC/MS.

Bảng 24: Vận chuyển (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril từ dược phẩm khu trú qua da từ thi

Loại, nồng độ của dược phẩm	Mẫu da tử thi	Lượng tích lũy qua 24 giờ (µg)	Lượng tích lũy trung bình sau 24 giờ (µg)
Kem phân tán 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 5, Bảng 20, nêu trên)	ABS #0510038	0,77	5,16
	Asterand #52214A1	10,8	
	Asterand #46581A1	3,91	
Kem hòa tan 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 3, Bảng 4, nêu trên)	ABS #0510038	0,21	3,73
	Asterand #52214A1	10,6	
	Asterand #46581A1	0,39	
Thuốc mỡ (khan) 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 5, Bảng 20, nêu trên)	ABS #0510038	0,06	0,06
	Asterand #52214A1	0,07	
	Asterand #46581A1	0,07	
Nước xức 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 5, Bảng 20, nêu trên)	ABS #0510038	0,10	0,83
	Asterand #52214A1	1,96	
	Asterand #46581A1	0,42	

Tác động của nồng độ dược phẩm dạng kem hòa tan hoặc phân tán đối với mức độ vận chuyển (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril qua da tử thi người cũng được kiểm tra và dữ liệu được tổng kết trong Bảng 25. Mức gia tăng nồng độ từ 1% theo khối lượng đến 3% theo khối lượng dược phẩm dạng kem phân tán (nền nước trong dầu) và 1% theo khối lượng đến 2% theo khối lượng dược phẩm dạng kem hòa tan (nền dầu trong nước) không gây ra thay đổi đáng kể bất kỳ nào về mức độ vận chuyển (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril, có nghĩa là dòng (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanitril không bị giới hạn bởi tốc độ giải phóng từ mỗi dược phẩm này.

Bảng 25. Vận chuyển (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril từ các dược phẩm khu trú có nồng độ tăng dần qua da tử thi

Loại, nồng độ của dược phẩm	Mẫu da tử thi	Lượng tích lũy sau qua 24 giờ (µg)	Lượng tích lũy trung bình sau 24 giờ (µg)
Kem phân tán 1% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	ABS #0510038	1,26	2,29
	Asterand #42996A1	3,31	
Kem phân tán 2% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	ABS #0510038	1,79	1,68
	Asterand #42996A1	1,56	
Kem phân tán 3% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	ABS #0510038	1,40	1,81
	Asterand #42996A1	2,23	
Kem hòa tan 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên)	ABS #0510038	0,17	0,89
	Asterand #42996A1	1,62	
Kem hòa tan 1,5% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên)	ABS #0510038	0,21	0,30
	Asterand #42996A1	0,39	
Kem hòa tan 2% theo khối lượng	ABS #0510038	0,24	0,25
	Asterand #42996A1	0,26	

Mức độ vận chuyển (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril qua da chuột mới cắt cũng được đánh giá bằng cách sử dụng các dược phẩm mà được sử dụng trong các nghiên cứu dược lý ở động vật gặm nhấm (Bảng 26). Có xu hướng chung là khả năng thẩm tăng khi nồng độ của kem hòa tan tăng từ 0,5% đến 1,5%, trong khi xu hướng này không được quan sát thấy ở dược phẩm phân tán. Đối với kem hòa tan, lượng tích lũy trung bình của (R)-3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xylopentylpropannitril đã được vận chuyển qua da chuột trong 24 giờ là cao hơn khoảng hai mươi lần so với lượng quan sát được trong các

thử nghiệm trên da từ thí nghiệm (lượng tích lũy trung bình của tất cả các thử nghiệm).

Dựa trên độ hòa tan của (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropionitril phosphat, lượng nạp được phẩm tối đa 1,5% là khả thi đối với dược phẩm dầu trong nước (kem hòa tan). Trong số hai loại kem được bào chế, sản phẩm dầu trong nước (kem hòa tan) thể hiện độ ổn định vật lý tốt hơn (xem Bảng 21 nêu trên). Cần lưu ý rằng nồng độ cao hơn 3% trong dược phẩm dạng kem phân tán và 2% trong dược phẩm dạng kem hòa tan là không ổn định về mặt vật lý sau vài ngày bảo quản ở nhiệt độ phòng được kiểm soát, vì dược chất kết tinh ra khỏi dung dịch. Trên cơ sở phát hiện này, kết hợp với kết quả thử nghiệm về khả năng thẩm qua da, dữ liệu bào chế, và dữ liệu phân tích tính chất vật lý và hóa học thu được đối với các dược phẩm trong giai đoạn đầu, kem hòa tan với nền nhũ tương dầu trong nước (nồng độ tối đa 1,5% theo khối lượng) được chọn để phát triển tiếp.

Bảng 26. Mức độ vận chuyển các dược phẩm khác nhau chứa (R)-3-(4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropionitril qua da chuột mới cắt

Chế phẩm, nồng độ	Lượng tích lũy qua hơn 24 giờ (µg)	Lượng tích lũy trung bình ở 24 giờ (µg)
Kem phân tán 1% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	37,1	42,0
	46,9	
Kem phân tán 1% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	18,0	23,1
	28,2	
Kem phân tán 3% theo khối lượng (nền nước trong dầu)	29,6	29,8
	30,0	
Kem hòa tan 0,5% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên)	26,5	23,5
	20,4	
Kem hòa tan 1% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên)	40,8	32,8
	24,9	
Kem hòa tan 1,5% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên)	44,6	41,8
	38,9	

Ví dụ 7: Điều trị lâm sàng bệnh vẩy nến bằng các dược phẩm

Khoảng 200 đối tượng mắc bệnh vẩy nến mảng mạn tính được tham gia vào thử nghiệm mù kép có đối chứng giả dược. Có bốn nhóm liều, ba nhóm điều trị bằng dược chất và một nhóm điều trị bằng tá dược lỏng. Các nhóm điều trị bằng dược chất được điều trị bằng các dược phẩm dầu trong nước với nồng độ 0,5%, 1,0%, và 1,5% theo khối lượng (xem Ví dụ 3 nêu trên). Khoảng 50 đối tượng được chia ngẫu nhiên vào từng nhóm điều trị. Lớp kem mỏng được bôi một lần mỗi ngày đến 20% diện tích bề mặt cơ thể có mảng vẩy nến. Việc điều trị được áp dụng trong 84 ngày và hiệu quả được đo bằng mức thay đổi về tổng điểm số thương tổn, thước đo đánh giá lượng ban đỏ, sự bong và độ dày của mảng (Hình 2). 25% bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên nồng độ 1% theo khối lượng hoặc 1,5% theo khối lượng API có tổn thương đã hết sạch hoặc gần như hết sau 12 tuần, so với 6% bệnh nhân dùng tá dược lỏng.

Đối với một phân nhóm ở khu vực nghiên cứu, chụp ảnh các đối tượng đã ký thỏa thuận có hiệu biết đối với các ảnh này. Ảnh chụp được ở đường cơ sở (trước khi áp dụng lần đầu phương pháp điều trị thử nghiệm) và vào ngày thứ 84 (ngày cuối cùng sử dụng phương pháp điều trị thử nghiệm) (xem các Hình 3 đến 7). Các ảnh này là đại diện cho phân nhóm đối tượng đã được điều trị bằng các dược phẩm dầu trong nước.

Ví dụ 8: Thử nghiệm về đáp ứng quá mẫn muộn do tiếp xúc da chuột

Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể được kiểm tra về hiệu quả của chúng (trong việc ức chế các đích JAK) ở mô hình thử nghiệm đáp ứng quá mẫn muộn ở chuột do tế bào T. Đáp ứng quá mẫn typ muộn (delayed-type hypersensitivity - DTH) do tiếp xúc da chuột được xem là mô hình hợp lệ của bệnh viêm da do tiếp xúc lâm sàng, và các rối loạn miễn dịch của da do tế bào lympho T khác, như bệnh vẩy nến (*Immunol Today*. 1998 Jan; 19 (1): 37-44). DTH ở chuột có nhiều đặc điểm chung với bệnh vẩy nến, bao gồm thâm nhiễm miễn dịch, kèm theo tăng xytokin viêm, và tăng sinh quá mức tế bào sừng. Ngoài ra, nhiều nhóm chất có hiệu quả trong việc điều trị bệnh vẩy nến trong lâm sàng cũng là các chất ức chế hữu hiệu đối với đáp ứng DTH ở chuột nhất (*Agents Actions*. 1993 Jan; 38 (1-2): 116-21).

Vào ngày 0 và 1, chuột Balb/c được gây mẫn cảm bằng cách bôi khu trú, vào vùng bụng đã được cạo sạch lông của chúng kháng nguyên 2,4,đinitro-florobenzen (DNFB). Vào ngày thứ 5, tai được đo độ dày bằng cách sử dụng vi kế kỹ thuật. Số đo này được ghi lại và được sử dụng làm đường cơ sở. Sau đó, cả hai tai của con chuột được gây miễn dịch bằng cách bôi khu trú DNFB với tổng lượng 20 μ l (10 μ l đối với phần loa tai trong và 10 μ l đối với phần loa tai ngoài) ở nồng độ 0,2%. Hai mươi tư đến bảy mươi hai giờ sau khi gây miễn dịch, tai được đo lại. Việc điều trị bằng các dược phẩm thử nghiệm được thực hiện trong toàn bộ pha gây mẫn cảm và pha gây miễn dịch (ngày -1 đến ngày 7) hoặc trước và trong toàn bộ pha gây miễn dịch (thường là buổi chiều của ngày 4 đến ngày 7). Thuốc điều trị chứa các hợp chất thử nghiệm (ở các nồng độ khác nhau) được dùng khu trú (bôi khu trú thuốc điều trị vào tai). Hiệu quả của các dược phẩm thử nghiệm được thể hiện bằng sự giảm mức sưng tai so với trường hợp không được điều trị. Các hợp chất làm giảm 20% hoặc nhiều hơn được xem là có hiệu quả. Trong một số thử nghiệm, chuột được gây miễn dịch nhưng không được gây mẫn cảm (đối chứng âm).

Tác dụng ức chế (ức chế hoạt hóa chu trình JAK-STAT) của các dược phẩm thử nghiệm có thể được xác nhận bởi phân tích hóa mô miễn dịch. Sự hoạt hóa (các) chu trình JAK-STAT dẫn đến việc tạo ra và chuyển vị các yếu tố phiên mã chức năng. Ngoài ra, sự tràn vào của các tế bào miễn dịch và sự tăng sinh gia tăng của tế bào sừng cũng sẽ tạo ra các thay đổi về profin biểu hiện đơn nhất ở tai mà có thể được kiểm tra và định lượng. Các mẫu tai được cố định bằng formalin và gắn vào parafin (thu được sau pha gây miễn dịch ở mô hình DTH) được đưa vào phân tích hóa mô miễn dịch bằng cách sử dụng kháng thể mà tương tác đặc hiệu với STAT3 đã được phosphoryl hóa (dòng 58E12, do Cell Signaling Technologies cung cấp). Tai chuột được điều trị bằng các dược phẩm thử nghiệm, tá dược lỏng, hoặc dexamethasone (điều trị có hiệu quả về mặt lâm sàng đối với bệnh vẩy nến), hoặc không được điều trị, ở mô hình DTH để so sánh. Các dược phẩm thử nghiệm và dexamethasone có thể tạo ra các thay đổi phiên mã tương tự, cả về mặt định tính và định lượng, và cả dược phẩm thử nghiệm và dexamethasone có thể làm giảm số lượng tế bào thâm nhiễm. Việc dùng khu trú các hợp chất thử nghiệm có thể tạo ra hiệu quả ức

chế, tức là làm giảm số lượng các tế bào thâm nhiễm và ức chế các thay đổi phiên mã.

Nhiều biến đổi khác nhau đối với giải pháp theo sáng chế, ngoài các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sau khi tham khảo phần mô tả trên. Các biến đổi này nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu trích dẫn trong bản mô tả này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng kem nhũ tương dầu trong nước để bôi khu trú cho da chứa:
 nhũ tương dầu trong nước, chứa nước, thành phần dầu, thành phần chất nhũ hóa, thành phần dung môi và
 dược chất là (R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối dược dụng của nó,
 trong đó nhũ tương dầu trong nước tạo ra kem, trong đó dược chất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm này trên cơ sở bazơ tự do, và trong đó thành phần dung môi là chất lỏng hoặc hỗn hợp của các chất lỏng có khả năng hòa tan (R)-3-(4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-xyclopentyl propannitril.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dầu có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 27% khối lượng của dược phẩm này.
3. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dầu silicon.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearylic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dầu chứa thành phần giữ ẩm.
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó thành phần giữ ẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm này.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 6, trong đó thành phần giữ ẩm chứa vazolin trắng.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dầu chứa thành phần làm dịu.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó thành phần làm dịu có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm này.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 9, trong đó thành phần làm dịu bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon.
11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm này.
12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dầu bao gồm thành phần làm đặc.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dược phẩm này chứa thành phần làm đặc, trong đó lượng kết hợp của thành phần nhũ hóa và thành phần làm đặc ít nhất là khoảng 8% khối lượng của dược phẩm này.
14. Dược phẩm theo điểm 12 hoặc 13, trong đó thành phần làm đặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm này.
15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu xetylic và rượu stearylic.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó thành phần nhũ hóa có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm.

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat, và polysorbate 20.

18. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó dược phẩm này còn chứa thành phần làm ổn định.

19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó thành phần làm ổn định có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,5% khối lượng của dược phẩm này.

20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 19, trong đó thành phần làm ổn định chứa gồm xanthan.

21. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó thành phần dung môi có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm này.

22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó thành phần dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol.

23. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó dược chất này có mặt với lượng là khoảng 0,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó dược chất này có mặt với lượng là khoảng 1% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

25. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó dược chất này có mặt với lượng là khoảng 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

26. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dược chất này là muối axit phosphoric của (R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril.

27. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 65% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 9% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

28. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 60% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

29. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 17% đến 27% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

30. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dầu với lượng nằm trong khoảng từ 17% đến 27% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

31. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 30, trong đó:

thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin vàng, rượu béo, dầu khoáng, triglyxerit, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ este béo của glyxeryl và các este béo của sorbitan;

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkylen glycol và các polyalkylen glycol; và

thành phần làm ổn định chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ polysacarit.

32. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 30, trong đó:

thành phần dầu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ vazolin trắng, rượu xetylic, rượu stearyllic, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat và polysorbate 20;

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol; và

thành phần làm ổn định chứa gồm xanthan.

33. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 65% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 15% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 8% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 9% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

34. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 60% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 8% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 12% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

chất làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

35. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 6% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định khoảng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối được dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

36. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 13% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

37. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

nước với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 55% khối lượng của dược phẩm;

thành phần giữ ẩm với lượng khoảng 7% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 4,5% đến 5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm dịu với lượng khoảng 10% khối lượng của dược phẩm;

thành phần nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 4,5% khối lượng của dược phẩm;

thành phần làm ổn định với lượng khoảng 0,4% khối lượng của dược phẩm;

thành phần dung môi với lượng khoảng 22% khối lượng của dược phẩm; và

(R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanitril, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng của dược phẩm trên cơ sở bazơ tự do.

38. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 37, trong đó lượng kết hợp của thành phần làm đặc và thành phần nhũ hóa ít nhất là khoảng 8% khối lượng của dược phẩm.

39. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 37, trong đó:

thành phần giữ ẩm chứa vazolin vàng;

thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ một hoặc nhiều rượu béo;

thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng và triglyxerit;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các este béo của glyxeryl và các este béo của sorbitan;

thành phần làm ổn định chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ polysacarit; và

thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ các alkylen glycol và các polyalkylen glycol.

40. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 37, trong đó:

thành phần giữ ẩm chứa vazolin trắng;

thành phần làm đặc chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ rượu xetylic và rượu stearyl;

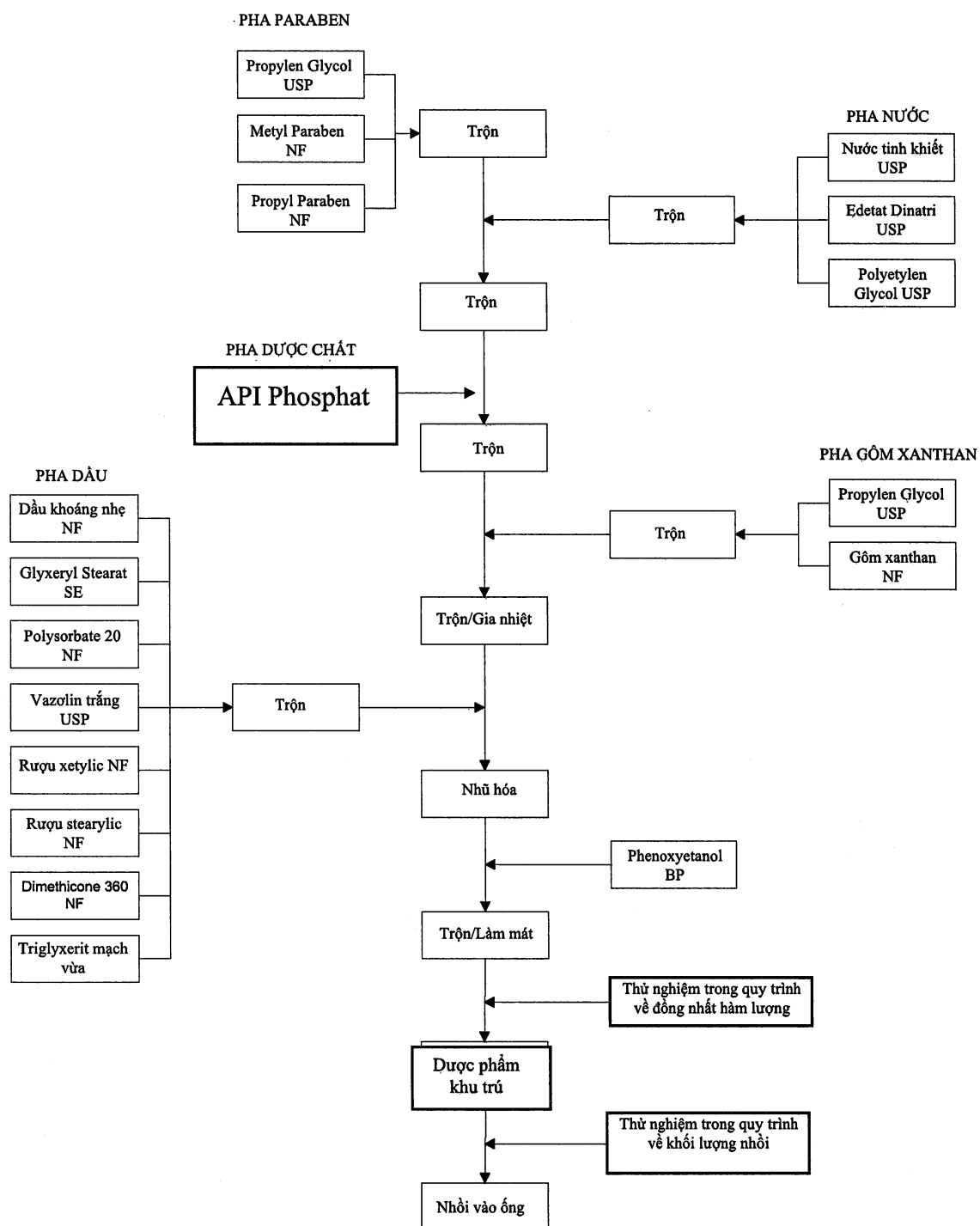
thành phần làm dịu chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch vừa, và dimethicon;

thành phần nhũ hóa chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ glyxeryl stearat và polysorbate 20;

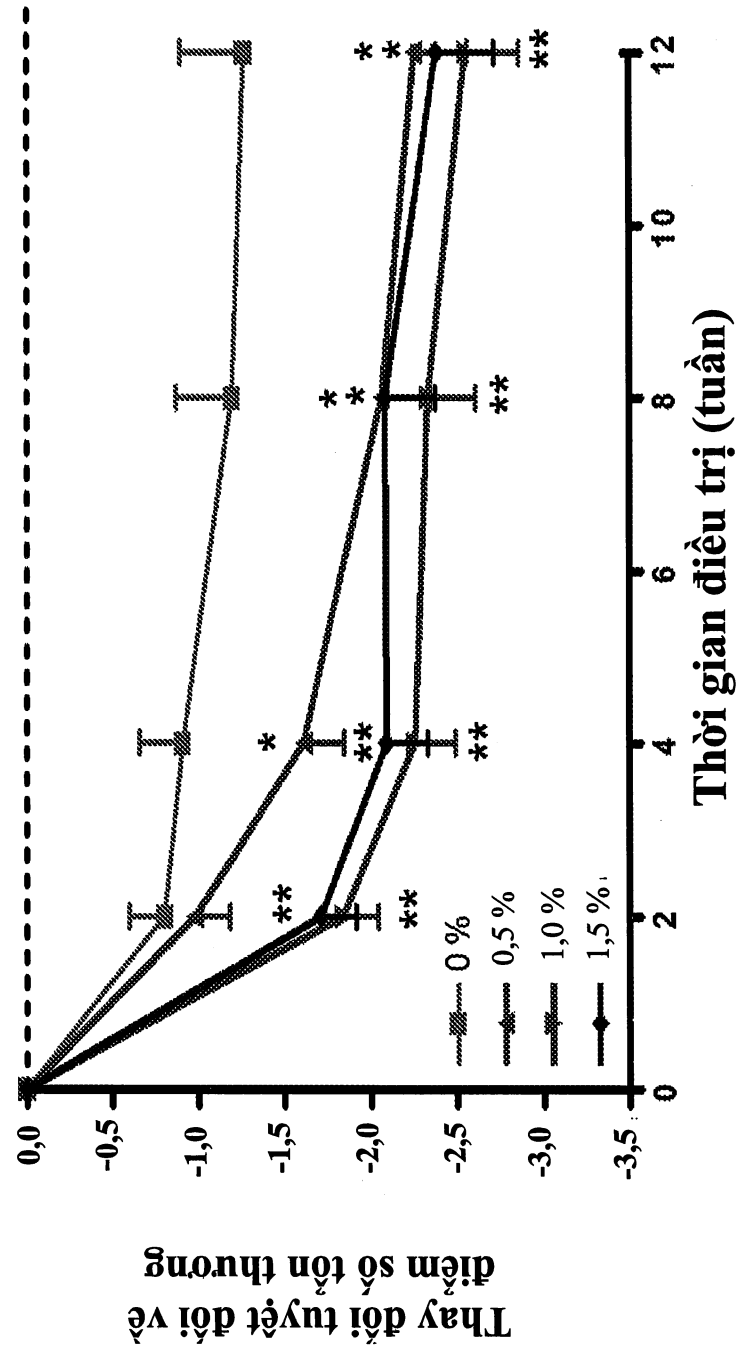
thành phần làm ổn định chứa gôm xanthan; và

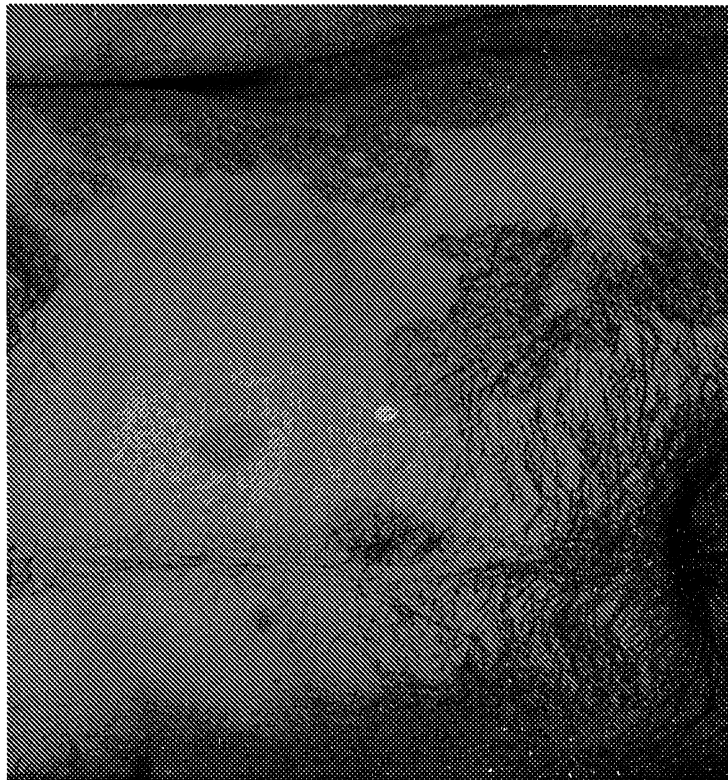
thành phần dung môi chứa một hoặc nhiều chất độc lập được chọn từ propylen glycol và polyetylen glycol.

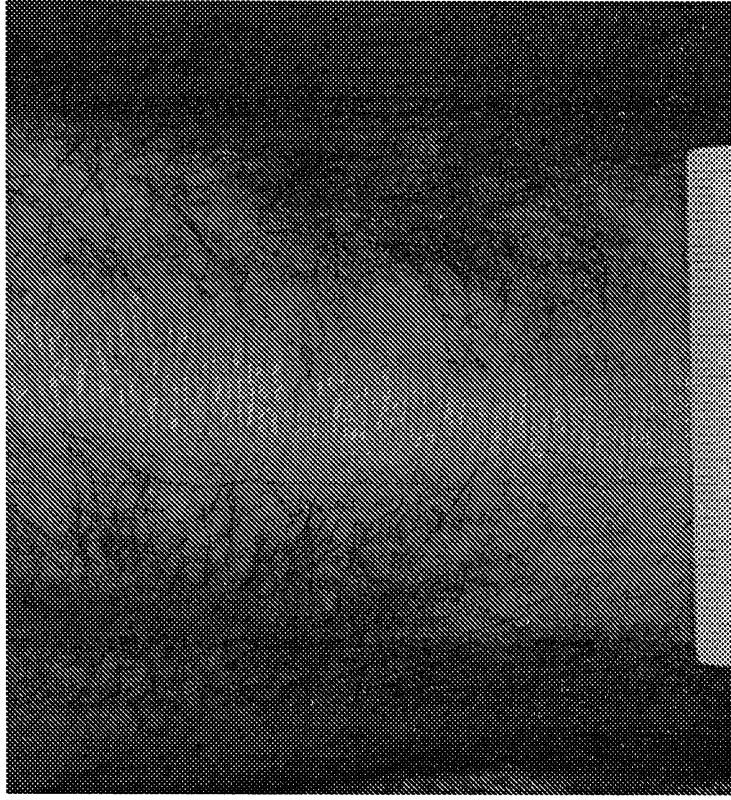
HÌNH 1



Hình 2

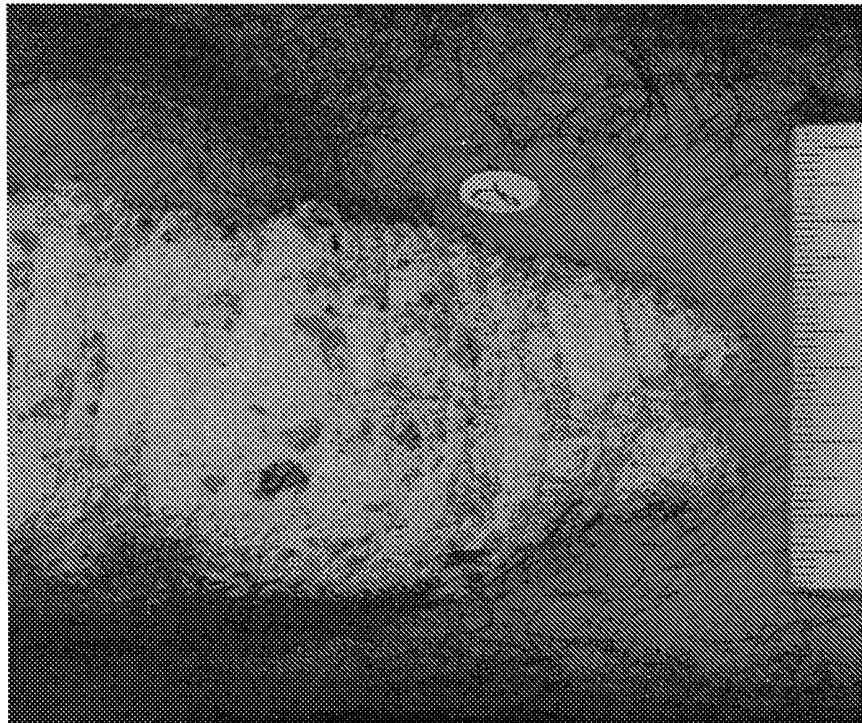


Hf1nh 3**(a)****(b)**

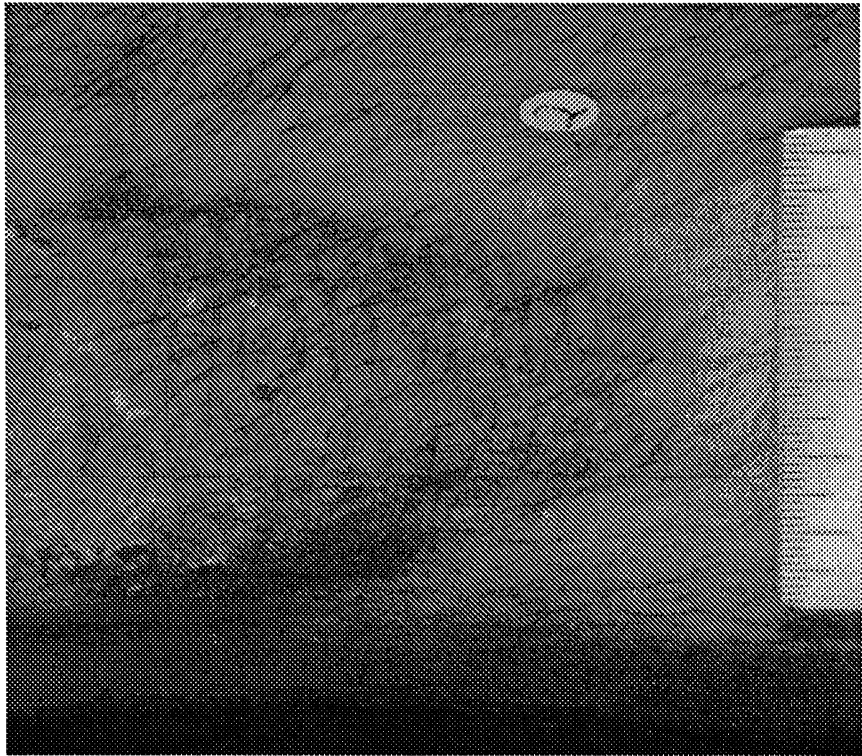
Hình 4**(a)****(b)**

Hình 5

(a)

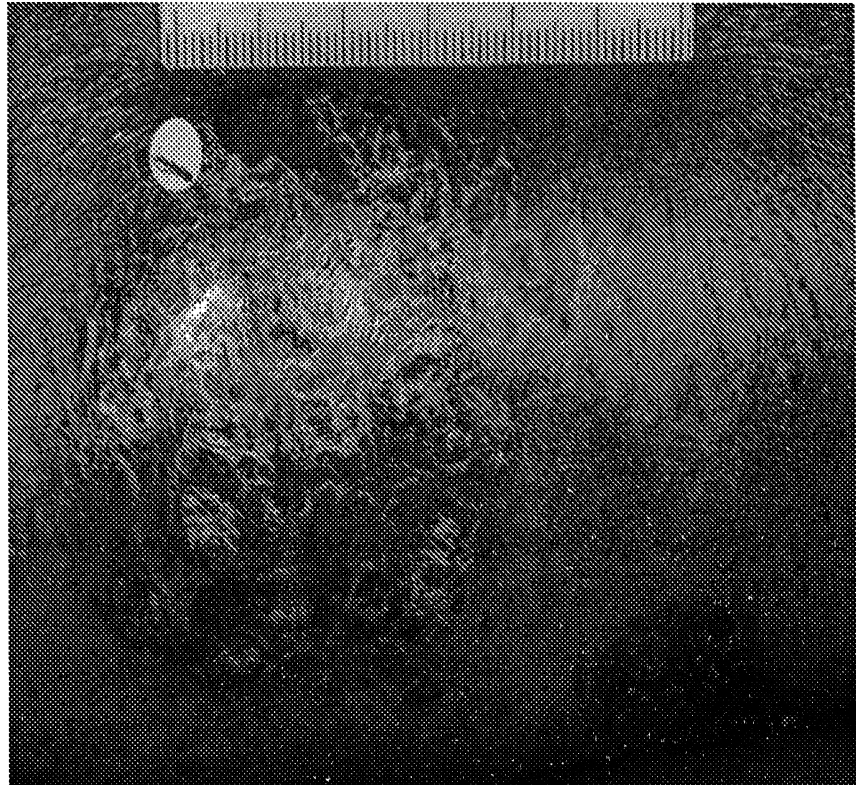


(b)

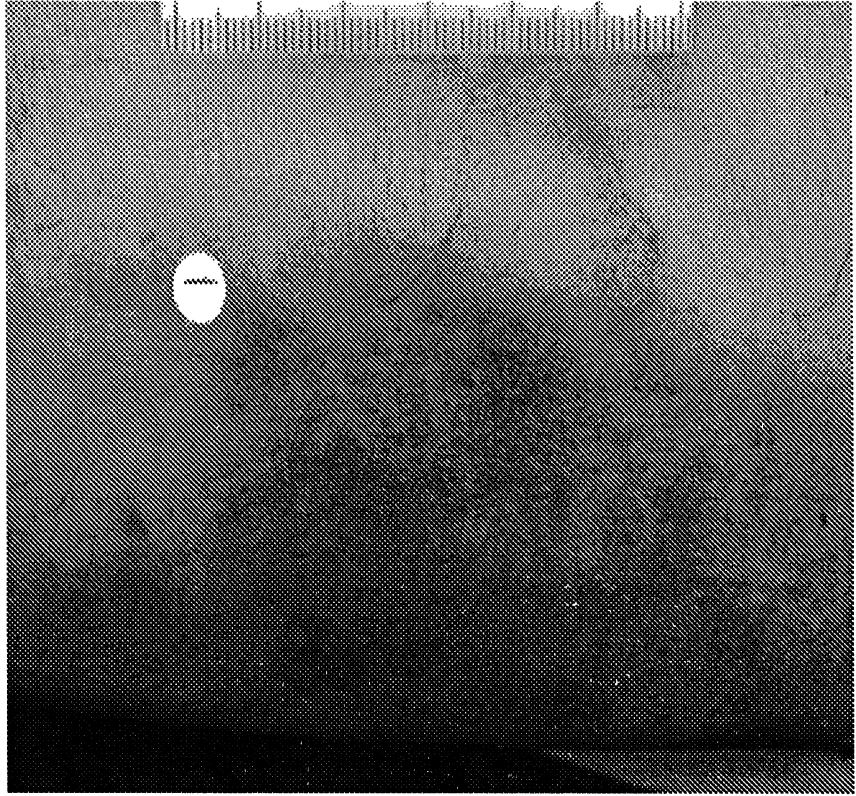


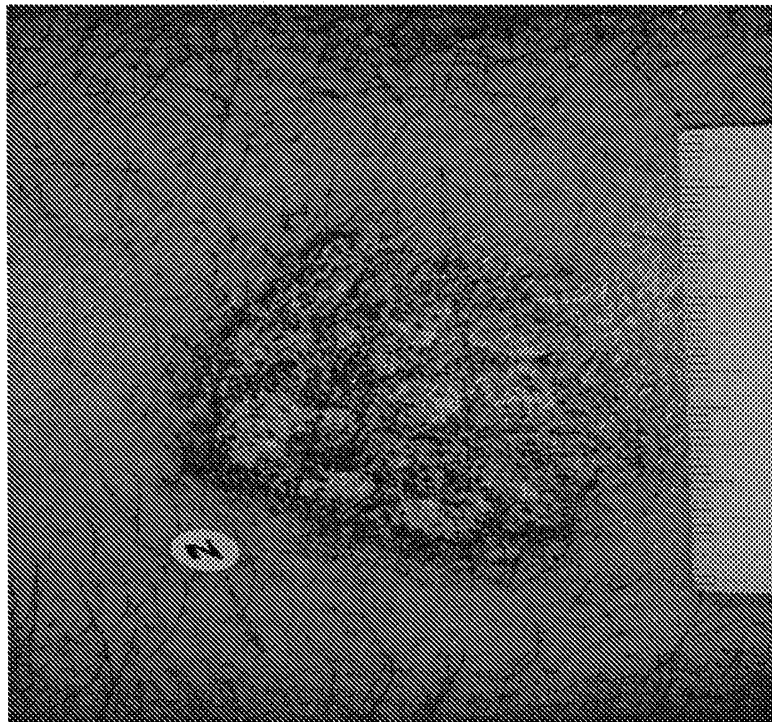
Hình 6

(a)



(b)



Hình 7**(a)****(b)**